

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局(43) 国際公開日  
2004 年 3 月 11 日 (11.03.2004)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 2004/019958 A1(51) 国際特許分類<sup>7</sup>: A61K 31/7056, C07H 17/02, A61K 31/10, 31/205, 31/37, 31/4166, 31/7072, 31/737, 38/00, 38/26, 38/27, 38/28, 45/00, A61P 3/04, 3/06, 3/10, 5/48, 7/10, 9/04, 9/10, 9/12, 19/06, 43/00

(21) 国際出願番号: PCT/JP2003/010550

(22) 国際出願日: 2003 年 8 月 21 日 (21.08.2003)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:  
特願2002-247864 2002 年 8 月 27 日 (27.08.2002) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): キッセイ薬品工業株式会社 (KISSEI PHARMACEUTICAL

CO., LTD.) [JP/JP]; 〒399-8710 長野県 松本市 芳野 1 9 番 4 8 号 Nagano (JP).

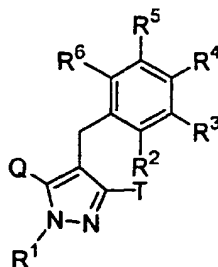
(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてののみ): 伏見 信彦 (FUSHIMI, Nobuhiko) [JP/JP]; 〒399-8304 長野県 南安曇郡 穂高町 大字 柏原 4 3 6 5-1 キッセイ薬品工業株式会社 中央研究所内 Nagano (JP). 寺西 弘孝 (TERANISHI, Hiroaki) [JP/JP]; 〒399-8304 長野県 南安曇郡 穂高町 大字 柏原 4 3 6 5-1 キッセイ薬品工業株式会社 中央研究所内 Nagano (JP). 塩原 寛明 (SHIOHARA, Hiroaki) [JP/JP]; 〒399-8304 長野県 南安曇郡 穂高町 大字 柏原 4 3 6 5-1 キッセイ薬品工業株式会社 中央研究所内 Nagano (JP). 清水 和夫 (SHIMIZU, Kazuo) [JP/JP]; 〒399-8304 長野県 南安曇郡 穂高町 大字 柏原 4 3 6 5-1 キッセイ

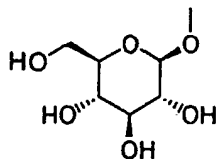
/続葉有/

(54) Title: PYRAZOLE DERIVATIVES, MEDICINAL COMPOSITION CONTAINING THE SAME, AND MEDICINAL USE THEREOF

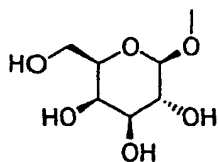
(54) 発明の名称: ピラゾール誘導体、それを含有する医薬組成物及びその医薬用途



(I)

(57) Abstract: A compound represented by the general formula (I) (wherein R<sup>1</sup> is H, optionally substituted C<sub>1-6</sub> alkyl, etc.; either of Q and T is the group of the formula (II) or the formula (III) and the other is optionally substituted C<sub>1-6</sub> alkyl or cycloalkyl; R<sup>2</sup> is H, halogeno, OH, optionally substituted C<sub>1-6</sub> alkyl, optionally substituted C<sub>1-6</sub> alkoxy, etc.; R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup>, and R<sup>6</sup> each is H, halogeno, C<sub>1-6</sub> alkyl, etc.; and R<sup>4</sup> is H, OH, optionally substituted amino, etc.), a pharmacologically acceptable salt of the compound, and a prodrug of either. They have excellent human SGLT1 inhibitory activity and are useful as a preventive or therapeutic agent for diseases attributable to hyperglycemia such as diabetes, impaired glucose tolerance, fasting blood sugar abnormality, complications of diabetes, and obesity and for diseases attributable to an increased blood galactose level such as galactosemia.

(II)



(III)

WO 2004/019958 A1

/続葉有/

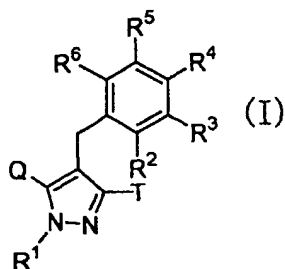
薬品工業株式会社 中央研究所内 Nagano (JP). 米窪  
滋 (YONEKUBO, Shigeru) [JP/JP]; 〒 399-8304 長野

県 南安曇郡 穂高町大字 柏原 4 3 6 5-1 キッセイ  
薬品工業株式会社 中央研究所内 Nagano (JP). 伊東

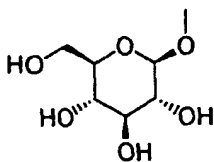
(続葉有)

(57) 要約:

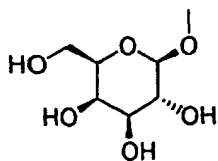
本発明は、優れたヒト SGLT1 活性阻害作用を発現し、糖尿病、耐糖能異常、空腹時血糖異常、糖尿病性合併症、肥満症等の高血糖症に起因する疾患やガラクトース血症等の血中ガラクトース値の上昇に起因する疾患の予防又は治療薬として有用な、一般式



(式中の R<sup>1</sup> は H、置換可 C<sub>1-6</sub> アルキル基等であり；Q 及び T は一方が式



又は式



であり、他方が置換可 C<sub>1-6</sub> アルキル基又はシクロアルキル基であり；R<sup>2</sup> は H、ハロゲン原子、OH、置換可 C<sub>1-6</sub> アルキル基、置換可 C<sub>1-6</sub> アルコキシ基等であり；R<sup>3</sup>、R<sup>5</sup> 及び R<sup>6</sup> は H、ハロゲン原子、C<sub>1-6</sub> アルキル基等であり；R<sup>4</sup> は H、OH、置換可アミノ基等である）で表される化合物、その薬理学的に許容される塩及びそれらのプロドラッグ、それを含有する医薬組成物及びその医薬用途を提供するものである。



史頤 (ITO, Fumiaki) [JP/JP]; 〒399-8304 長野県 南安曇郡 穂高町大字 柏原 4 3 6 5-1 キッセイ薬品工業株式会社 中央研究所内 Nagano (JP). 伊佐治 正幸 (ISAJI, Masayuki) [JP/JP]; 〒399-8304 長野県 南安曇郡 穂高町大字 柏原 4 3 6 5-1 キッセイ薬品工業株式会社 中央研究所内 Nagano (JP).

- (81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

- (84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

一 国際調査報告書

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 *PCT* ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

## 明細書

## ピラゾール誘導体、それを含有する医薬組成物及びその医薬用途

## 5 技術分野

本発明は、医薬品として有用なピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグ、それを含有する医薬組成物、及びその医薬用途に関するものである。

- さらに詳しく述べれば、本発明は、糖尿病、耐糖能異常、空腹時血糖異常、  
10 糖尿病性合併症又は肥満症等の高血糖症に起因する疾患やガラクトース血症等の血中ガラクトース値の上昇に起因する疾患の予防又は治療薬として有用な、ヒトSGLT1活性阻害作用を有するピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグ、それを含有する医薬組成物、及びその医薬用途に関するものである。

15

## 背景技術

- 糖尿病は食生活の変化や運動不足を背景とした生活習慣病の一つである。それ故、糖尿病患者には食事療法や運動療法が実施されているが、十分なコントロールや継続的实施が困難な場合、薬物療法が併用されている。また、糖尿病  
20 の治療により慢性合併症の発症や進展を阻止するためには、長期に亘る厳格な血糖コントロールが必要であることが大規模臨床試験により確認されている（下記文献1及び2参照）。更には、耐糖能異常や大血管障害に関する多くの疫学研究は、糖尿病に加え、境界型である耐糖能異常も大血管障害のリスク因子であることを示しており、食後高血糖是正の必要性が着目されている（下記  
25 文献3参照）。

現在、近年の糖尿病患者数の急増を背景に糖尿病治療薬として種々の薬剤が開発されており、特に、食後高血糖改善のためには小腸における糖質の消化・吸収を遅延させる $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬などが使用されている。また、そ

の一つであるアカルボースは、耐糖能異常者に適応することにより、糖尿病の発症を予防又は遅延させる効果があることが報告されている（下記文献4参照）。しかしながら、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬は、単糖であるグルコース摂取による血糖上昇には作用しないため（下記文献5参照）、最近における食事の糖質構成の変化に伴い、更に広範な糖質吸収阻害作用を示す薬剤の開発が囑望されている。

一方、糖質の吸収を司る小腸には、SGLT1（ナトリウム依存性グルコース輸送担体1）が存在することが知られている。また、ヒトSGLT1の先天的異常による機能不全の患者ではグルコース及びガラクトースの吸収が不良となることが報告されており（下記文献6～8参照）、SGLT1はグルコースとガラクトースの吸収に関与することが確認されている（下記文献9及び10参照）。

更に、OLETFラットやストレプトゾトシン誘発糖尿病ラットにおいてSGLT1のmRNAや蛋白が増加し、グルコース等の吸収が亢進していることが確認されている（下記文献11及び12参照）。また、糖尿病患者は、一般的に糖質の消化・吸収が亢進しており、例えば、ヒト小腸において、SGLT1のmRNAや蛋白が高発現していることが確認されている（下記文献13参照）。

それ故、ヒトSGLT1を阻害することにより小腸でのグルコース等の糖質吸収を阻害して血糖値の上昇を抑制することができ、特には、上記作用機作に基づき糖質吸収を遅延させて食後高血糖の是正が可能であると考えられる。また、糖尿病患者における糖質吸収の亢進は、小腸におけるSGLT1の増加に起因していると予想されることから、糖尿病の予防治療には強力なヒトSGLT1活性阻害作用を有する薬剤の早期開発が待望される。

本発明のピラゾール誘導体は一部公知化合物を含むが、これらの化合物は、SGLT2活性阻害薬或いは尿糖排泄作用を有するSGLT活性阻害薬であり、本発明のピラゾール誘導体がヒトSGLT1活性阻害作用を有し、小腸でのグルコースやガラクトースの糖質吸収を阻害させる効果を発揮し、高血糖症に起

因する疾患や血中ガラクトース値の上昇に起因する疾患の予防又は治療薬として有用であることは何ら知られていない（下記文献14～21参照）。

- 文献1 : The Diabetes Control and Complications Trial Research Group,  
「 N. Engl. J. Med. 」, 1993年9月, 第329巻, 第14号, p. 977  
5 - 986 ;
- 文献2 : UK Prospective Diabetes Study Group, 「 ランセット (Lancet) 」,  
1998年9月, 第352巻, 第9131号, p. 837-853 ;
- 文献3 : 富永真琴, 「 内分泌・糖尿病科 」, 2001年11月, 第13巻,  
第5号, p. 534-542 ;
- 10 文献4 : Jean-Louis Chiasson、外5名, 「 ランセット (Lancet) 」, 20  
02年6月, 第359巻, 第9323号, p. 2072-2077 ;
- 文献5 : 小高裕之、外3名, 「 日本栄養・食糧学会誌 」, 1992年, 第  
45巻, 第1号, p. 27-31 ;
- 文献6 : 馬場忠雄、外1名, 「 別冊日本臨床 領域別症候群シリーズ 」,  
15 1998年, 第19号, p. 552-554 ;
- 文献7 : 笠原道弘、外2名, 「 最新医学 」, 1996年1月, 第51巻,  
第1号, p. 84-90 ;
- 文献8 : 土屋友房、外1名, 「 日本臨床 」, 1997年8月, 第55巻,  
第8号, p. 2131-2139 ;
- 20 文献9 : 金井好克, 「 腎と透析 」, 1998年12月, 第45巻, 臨時増  
刊号, p. 232-237 ;
- 文献10 : E. Turk、外4名, 「 ネイチャー (Nature) 」, 1991年3月,  
第350巻, p. 354-356 ;
- 文献11 : Y. Fujita、外5名, 「 Diabetologia 」, 1998年, 第41巻,  
25 p. 1459-1466 ;
- 文献12 : J. Dyer、外5名, 「 Biochem. Soc. Trans. 」, 1997年, 第  
25巻, p. 479S ;
- 文献13 : J. Dyer、外4名, 「 Am. J. Physiol. 」, 2002年2月, 第2

82巻, 第2号, p. G241-G248

文献14: 国際公開第01/16147号パンフレット

文献15: 国際公開第02/053573号パンフレット

文献16: 国際公開第02/068439号パンフレット

5 文献17: 国際公開第02/068440号パンフレット

文献18: 国際公開第03/020737号パンフレット

文献19: 国際公開第02/36602号パンフレット

文献20: 国際公開第02/088157号パンフレット

文献21: 特開2003-12686号公報

10

#### 発明の開示

本発明者らは、ヒトSGLT1活性阻害作用を発現する化合物を見出すべく鋭意検討した結果、下記一般式(I)で表されるある種のピラゾール誘導体が、下記の如く小腸においてヒトSGLT1阻害活性を示し、優れた血糖値の上昇抑制作用を発揮するという知見を得、本発明を成すに至った。

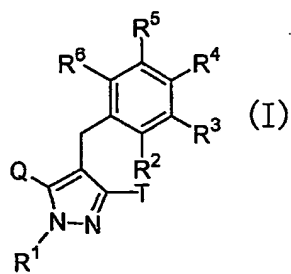
15

本発明は、ヒトSGLT1活性阻害作用を発現し、小腸でのグルコース等の糖質吸収を阻害することにより、優れた血糖値の上昇抑制作用を発現する、新規なピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグを提供するものであり、また、それを含有する医薬組成物及びその

20 医薬用途、並びにその製造中間体を提供するものである。

即ち、本発明は、

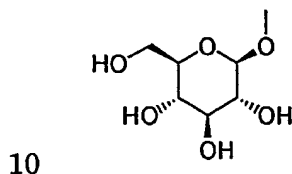
#### (1) 一般式



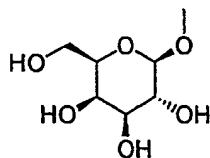
〔式中、

- 5  $R^1$ は水素原子、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、ヒドロキシ ( $C_{2-6}$ アルキル) 基、 $C_{3-7}$ シクロアルキル基、 $C_{3-7}$ シクロアルキル ( $C_{1-6}$ アルキル) 基、置換基としてハロゲン原子、水酸基、アミノ基、 $C_{1-6}$ アルキル基および $C_{1-6}$ アルコキシ基から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよいアリール基、または環置換基としてハロゲン原子、水酸基、アミノ基、 $C_{1-6}$ アルキル基および $C_{1-6}$ アルコキシ基から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよいアリール ( $C_{1-6}$ アルキル) 基であり；

QおよびTはどちらか一方が式



または式



で表される基であり、他方が $C_{1-6}$ アルキル基、ハロ ( $C_{1-6}$ アルキル) 基、 $C_{1-6}$ アルコキシ ( $C_{1-6}$ アルキル) 基または $C_{3-7}$ シクロアルキル基であり；

- 15  $R^2$ は水素原子、ハロゲン原子、水酸基、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{1-6}$ アルキルチオ基、ハロ ( $C_{1-6}$ アルキル) 基、ハロ ( $C_{1-6}$ アルコキシ) 基、 $C_{1-6}$ アルコキシ ( $C_{1-6}$ アルコキシ) 基、 $C_{3-7}$ シクロアルキル ( $C_{2-6}$ アルコキシ) 基、または $-A-R^A$ 〔式中のAは単結合、酸素原子、メチレン基、エチレン基、 $-OCH_2-$ または $-CH_2O-$ であり； $R^A$ は $C_{3-7}$ シクロアルキル基、 $C_{2-6}$ ヘテロシクロアルキル基、置換基としてハロゲン原子、水酸基、アミノ基、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{2-6}$ アルケニルオキシ基、ハロ ( $C_{1-6}$ アルキル) 基、ヒドロキシ ( $C_{1-6}$ アルキル) 基、カルボキシ基、 $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル基、シ
- 20



アノ基およびニトロ基から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよいアリール基、または置換基としてハロゲン原子およびC<sub>1-6</sub>アルキル基から選択される基を有していてもよいヘテロアリール基である]であり；

R<sup>3</sup>、R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>は同一でも異なってもよく、それぞれ、水素原子、ハロゲン原子、C<sub>1-6</sub>アルキル基またはC<sub>1-6</sub>アルコキシ基であり；

R<sup>4</sup>は水素原子、水酸基、ハロゲン原子、C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、C<sub>1-6</sub>アルキルチオ基、ハロ(C<sub>1-6</sub>アルキル)基、C<sub>2-6</sub>アルケニル基、ヒドロキシ(C<sub>2-6</sub>アルキル)基、C<sub>3-7</sub>シクロアルキル基、C<sub>3-7</sub>シクロアルキルオキシ基、(C<sub>3-7</sub>シクロアルキリデン)メチル基、置換基としてハロゲン原子、水酸基、アミノ基、C<sub>1-6</sub>アルキル基およびC<sub>1-6</sub>アルコキシ基から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよいアリール基、置換基としてハロゲン原子およびC<sub>1-6</sub>アルキル基から選択される基を有していてもよいヘテロアリール基または-N(Y)Z〔式中のYは-R<sup>B</sup>であり；ZはC<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル基、ホルミル基、-R<sup>B</sup>、-COR<sup>C</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>C</sup>、-CON(R<sup>D</sup>)R<sup>E</sup>、-CSN(R<sup>D</sup>)R<sup>E</sup>、-SO<sub>2</sub>NHR<sup>F</sup>または-C(=NR<sup>G</sup>)N(R<sup>D</sup>)R<sup>I</sup>であり、或いは両者が結合して隣接する窒素原子と共に、置換基として水酸基、カルバモイル基、C<sub>1-6</sub>アルキル基、オキソ基、カルバモイル(C<sub>1-6</sub>アルキル)基、ヒドロキシ(C<sub>1-6</sub>アルキル)基およびC<sub>1-6</sub>アルキルスルホニルアミノ(C<sub>1-6</sub>アルキル)基から選択される基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>環状アミノ基、または置換基としてC<sub>1-6</sub>アルキル基を有していてもよいC<sub>1-4</sub>芳香族環状アミノ基を形成し；R<sup>C</sup>はC<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル基、C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニルアミノ基、アリールスルホニルアミノ基、置換基としてハロゲン原子、水酸基、アミノ基、モノまたはジ(C<sub>1-6</sub>アルキル)アミノ基、C<sub>2-7</sub>アシルアミノ基、C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニルアミノ基、C<sub>1-6</sub>アルキル基およびC<sub>1-6</sub>アルコキシ基から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよいアリール基、置換基として水酸基、ハロゲン原子、アミノ基、オキソ基、オキシド基およびC<sub>1-6</sub>アルキル基から選択される基を有していてもよいヘテロアリール基または下記の置換基群(i)から選択される同種または異種の基を1～5個有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基であり；R<sup>B</sup>、R<sup>D</sup>、R<sup>E</sup>およびR<sup>F</sup>は

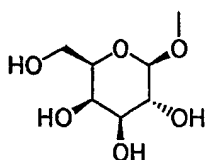
- 同一でも異なっているとしてもよく、それぞれ、水素原子、置換基としてハロゲン原子、水酸基、アミノ基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノ基、 $C_{1-6}$ アルキル基および $C_{1-6}$ アルコキシ基から選択される同種または異種の基を1～3個有しているもよいアリール基、置換基としてハロゲン原子、アミノ基および $C_{1-6}$ アルキル基から選択される基を有しているもよいヘテロアリール基または下記の置換基群
- (i)から選択される同種または異種の基を1～5個有しているもよい $C_{1-6}$ アルキル基であるか、或いは $R^D$ および $R^E$ は、両者が結合して隣接する窒素原子と共に、置換基として水酸基、カルバモイル基、 $C_{1-6}$ アルキル基、オキソ基、カルバモイル( $C_{1-6}$ アルキル)基、ヒドロキシ( $C_{1-6}$ アルキル)基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノ( $C_{1-6}$ アルキル)基および環置換基としてハロゲン原子、水酸基、アミノ基、 $C_{1-6}$ アルキル基および $C_{1-6}$ アルコキシ基から選択される同種または異種の基を1～3個有しているもよいアリール( $C_{1-6}$ アルキル)基から選択される基を有しているもよい $C_{2-6}$ 環状アミノ基を形成し; $R^G$ 、 $R^H$ および $R^I$ は同一でも異なっているとしてもよく、それぞれ、水素原子、シアノ基、カルバモイル基、 $C_{2-7}$ アシル基、 $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル基、アリール( $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル)基、ニトロ基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基、スルファミド基、カルバミミドイル基または下記の置換基群(i)から選択される同種または異種の基を1～5個有しているもよい $C_{1-6}$ アルキル基であるか、 $R^G$ および $R^H$ が結合してエチレン基を形成し、或いは $R^H$ および $R^I$ は両者が結合して隣接する窒素原子と共に、置換基として水酸基、カルバモイル基、 $C_{1-6}$ アルキル基、オキソ基、カルバモイル( $C_{1-6}$ アルキル)基、ヒドロキシ( $C_{1-6}$ アルキル)基および $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノ( $C_{1-6}$ アルキル)基から選択される基を有しているもよい $C_{2-6}$ 環状アミノ基を形成する]であり;

- 置換基群(i)は、水酸基、ハロゲン原子、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{1-6}$ アルキルチオ基、置換基として $C_{1-6}$ アルキル基、ヒドロキシ( $C_{1-6}$ アルキル)基およびアリール( $C_{1-6}$ アルキル)基から選択される同種または異種の基でモノ又はジ置換されているもよいアミノ基、ウレイド基、スルファミド基、モノまたはジ( $C_{1-6}$ アルキル)ウレイド基、モノまたはジ( $C_{1-6}$ アルキル)スルファミド基、ホルミ

- ルアミノ基、置換基として水酸基、ハロゲン原子、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{1-6}$ アルキルチオ基、アミノ基、およびモノまたはジ ( $C_{1-6}$ アルキル) アミノ基から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよい $C_{2-7}$ アシルアミノ基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノ基、アリールスルホニルアミノ基、 $C_{1-6}$ アルキルス
- 5 ルホニル基、アリールスルホニル基、カルボキシ基、 $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル基、アリール ( $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル) 基、アリール ( $C_{2-7}$ アルコキシカルボニルアミノ) 基、 $-CON(R^J)R^K$  [式中の $R^J$ および $R^K$ は同一でも異なっているとしてもよく、それぞれ、水素原子、または置換基として水酸基、アミノ基、モノまたはジ ( $C_{1-6}$ アルキル) アミノ基、モノまたはジ [ヒドロキシ ( $C_{1-6}$ アル
- 10 キル) ] アミノ基、ウレイド基、モノまたはジ ( $C_{1-6}$ アルキル) ウレイド基、 $C_{2-7}$ アシルアミノ基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノ基およびカルバモイル基から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基であるか、或いは両者が結合して隣接する窒素原子と共に、置換基として水酸基、カルバモイル基、 $C_{1-6}$ アルキル基、オキソ基、カルバモイル ( $C_{1-6}$ アルキル) 基、
- 15 ヒドロキシ ( $C_{1-6}$ アルキル) 基および $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノ ( $C_{1-6}$ アルキル) 基から選択される基を有していてもよい $C_{2-6}$ 環状アミノ基を形成する]、環置換基としてハロゲン原子、水酸基、アミノ基、 $C_{1-6}$ アルキル基および $C_{1-6}$ アルコキシ基から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよいアリール ( $C_{1-6}$ アルコキシ) 基、環置換基としてハロゲン原子、水酸基、アミノ
- 20 基、 $C_{1-6}$ アルキル基および $C_{1-6}$ アルコキシ基から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよいアリール ( $C_{1-6}$ アルキルチオ) 基、置換基としてハロゲン原子、水酸基、アミノ基、 $C_{1-6}$ アルキル基および $C_{1-6}$ アルコキシ基から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよいベンゾイルアミノ基、 $C_{3-7}$ シクロアルキル基、 $C_{2-6}$ ヘテロシクロアルキル基、置換基としてハロゲン原
- 25 子、水酸基、アミノ基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノ基、 $C_{1-6}$ アルキル基および $C_{1-6}$ アルコキシ基から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよいアリール基、置換基としてハロゲン原子、アミノ基および $C_{1-6}$ アルキル基から選択される基を有していてもよいヘテロアリール基、置換基として水酸基、

カルバモイル基、 $C_{1-6}$ アルキル基、オキソ基、カルバモイル ( $C_{1-6}$ アルキル) 基、ヒドロキシ ( $C_{1-6}$ アルキル) 基および  $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノ ( $C_{1-6}$ アルキル) 基から選択される基を有していてもよい  $C_{2-6}$ 環状アミノ基、および置換基として  $C_{1-6}$ アルキル基を有していてもよい  $C_{1-4}$ 芳香族環状アミノ基であり；

- 5 但し、 $R^1$ が水素原子またはヒドロキシ ( $C_{2-6}$ アルキル) 基であり、 $R^2$ が水素原子以外の基であり、かつ  $R^3 \sim R^6$ が水素原子である場合は、QおよびTはどちらか一方が式



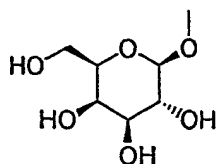
- 10 で表される基である〕で表されるピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグを有効成分として含有するヒト SGLT 1 活性阻害剤；

- (2)  $R^4$ が水酸基または  $-N(Y)Z$  (式中のYおよびZは前記と同じ意味をもつ) である、前記(1)記載のピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグを有効成分とするヒト SGLT 1 活  
15 性阻害剤；

- (3)  $R^4$ が  $-NHCON(R^D)R^E$  または  $-NHC(=NR^G)N(R^H)R^I$  であり； $R^D$ 、 $R^E$ 、 $R^G$ 、 $R^H$ および $R^I$ は前記と同じ意味をもつ、前記(2)記載のピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロ  
20 ドラッグを有効成分とするヒト SGLT 1 活性阻害剤；

- (4)  $R^3$ 、 $R^5$ および $R^6$ が水素原子である、前記(3)記載のピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグを有効成分とするヒト SGLT 1 活性阻害剤；

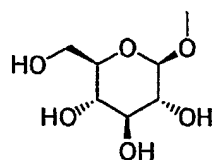
- (5) QまたはTのどちらか一方が、式



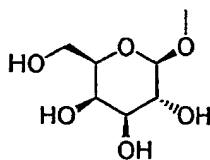
で表される基であり、他方が $C_{1-6}$ アルキル基、ハロ ( $C_{1-6}$ アルキル) 基、 $C_{1-6}$ アルコキシ ( $C_{1-6}$ アルキル) 基または $C_{3-7}$ シクロアルキル基である、請求項 1 ~ 4 の何れかに記載のピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或  
5 いはそれらのプロドラッグを有効成分とするヒト SGLT 1 活性阻害剤；

(6) 前記 (1) ~ (5) の何れかに記載のピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分とするヒト SGLT 1 活性阻害剤；

(7) Q および T はどちらか一方が、4 位の水酸基がグルコピラノシル基又はガラクトピラノシル基で置換されているか、6 位の水酸基がグルコピラノシル基、ガラクトピラノシル基、 $C_{2-7}$ アシル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ ( $C_{2-7}$ アシル) 基、  
10  $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル ( $C_{2-7}$ アシル) 基、 $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル基、アリール ( $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル) 基または $C_{1-6}$ アルコキシ ( $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル) 基で置換されている、式



15 または式



で表される基である、前記 (1) 記載のプロドラッグを有効成分とするヒト SGLT 1 活性阻害剤；

(8) 食後高血糖抑制剤である、前記 (1) ~ (7) の何れかに記載のヒト  
20 SGLT 1 活性阻害剤；

(9) 高血糖症に起因する疾患の予防又は治療剤である、前記(1)～(7)の何れかに記載のヒトSGLT1活性阻害剤；

(10) 高血糖症に起因する疾患が、糖尿病、耐糖能異常、空腹時血糖異常、糖尿病性合併症、肥満症、高インスリン血症、高脂質血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質代謝異常、アテローム性動脈硬化症、高血  
5 圧、うっ血性心不全、浮腫、高尿酸血症および痛風からなる群から選択される疾患である、前記(9)記載のヒトSGLT1活性阻害剤；

(11) 耐糖能異常者または空腹時血糖異常者の糖尿病への移行阻止剤である、前記(1)～(7)の何れかに記載のヒトSGLT1活性阻害剤；

10 (12) 血中ガラクトース値の上昇に起因する疾患の予防又は治療剤である、前記(1)～(7)の何れかに記載のヒトSGLT1活性阻害剤；

(13) 血中ガラクトース値の上昇に起因する疾患が、ガラクトース血症である、前記(12)記載のヒトSGLT1活性阻害剤；

(14) 前記(1)～(7)の何れかに記載のピラゾール誘導体またはその  
15 薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグを有効量投与することからなる、高血糖症に起因する疾患の予防又は治療方法；

(15) 前記(1)～(7)の何れかに記載のピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグを有効量投与することからなる、耐糖能異常者または空腹時血糖異常の糖尿病への移行阻止方法；

20 (16) 前記(1)～(7)の何れかに記載のピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグを有効量投与することからなる、血中ガラクトース値の上昇に起因する疾患の予防又は治療方法；

(17) 高血糖症に起因する疾患の予防又は治療用の医薬組成物を製造するための、前記(1)～(7)の何れかに記載のピラゾール誘導体またはその薬  
25 理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグの使用；

(18) 耐糖能異常者または空腹時血糖異常の糖尿病への移行阻止用の医薬組成物を製造するための、前記(1)～(7)の何れかに記載のピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグの使用；

(19) 血中ガラクトース値の上昇に起因する疾患の予防又は治療用の医薬組成物を製造するための、前記(1)～(7)の何れかに記載のピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグの使用；

- (20) 薬物群(B) インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ビグアナイド薬、インスリン分泌促進薬、SGLT2活性阻害薬、インスリン又はインスリン類縁体、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼII阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼIV阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ-1B阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース-6-ホスファターゼ阻害薬、フルクトース-ビスホスファターゼ阻害薬、ピルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、D-カイロイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼ-3阻害薬、グルカゴン様ペプチド-1、グルカゴン様ペプチド1-類縁体、グルカゴン様ペプチド-1アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体、アミリンアゴニスト、アルドース還元酵素阻害薬、終末糖化産物生成阻害薬、プロテインキナーゼC阻害薬、 $\gamma$ -アミノ酪酸受容体アンタゴニスト、ナトリウムチャンネルアンタゴニスト、転写因子NF- $\kappa$ B阻害薬、脂質過酸化酵素阻害薬、N-アセチル化- $\alpha$ -リンクト-アシッド-ジペプチダーゼ阻害薬、インスリン様成長因子-I、血小板由来成長因子、血小板由来成長因子類縁体、上皮増殖因子、神経成長因子、カルニチン誘導体、ウリジン、5-ヒドロキシ-1-メチルヒダントイン、EGB-761、ビモクロモル、スロデキシド、Y-128、止瀉薬、瀉下薬、ヒドロキシメチルグルタリルコエンザイムA還元酵素阻害薬、フィブラート系化合物、 $\beta_3$ -アドレナリン受容体アゴニスト、アシルコエンザイムA:コレステロールアシル基転移酵素阻害薬、プロブコール、甲状腺ホルモン受容体アゴニスト、コレステロール吸収阻害薬、リパーゼ阻害薬、ミクロソームトリグリセリドトランスファープロテイン阻害薬、リポキシゲナーゼ阻害薬、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ阻害薬、スクアレン合成酵素阻害薬、低比重リポ蛋白受容体増強薬、ニコチン酸誘導体、胆汁酸吸着薬、ナトリウム共役胆汁酸トランスポーター阻害薬、コレステロールエステル転送タンパク阻

害薬、食欲抑制薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、中性エンドペプチダーゼ阻害薬、アンジオテンシンⅠⅠ受容体拮抗薬、エンドセリン変換酵素阻害薬、エンドセリン受容体アンタゴニスト、利尿薬、カルシウム拮抗薬、血管拡張性降圧薬、交換神経遮断薬、中枢性降圧薬、 $\alpha_2$ -アドレナリン受容体アゴニスト、  
 5 抗血小板薬、尿酸生成阻害薬、尿酸排泄促進薬および尿アルカリ化薬からなる群より選択される少なくとも1種の薬剤を組合わせてなる、前記(8)～(13)の何れかに記載のヒトSGLT1活性阻害剤；

(21) 前記薬物群(B)より選択される少なくとも1種の薬剤を組合わせてなる、前記(14)～(16)の何れかに記載の方法；

10 (22) 前記薬物群(B)より選択される少なくとも1種の薬剤を組合わせてなる、前記(17)～(19)の何れかに記載の使用；

(23) 前記(3)記載のピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグ；

(24) 前記(4)記載のピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグ；  
 15

(25) 前記(5)記載のピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグ；

(26) 前記(6)記載のピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩；

20 (27) 下記の群から選択される化合物：

4-〔(4-アミノフェニル)メチル〕-3-( $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-5-イソプロピル-1H-ピラゾール；

3-( $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-5-イソプロピル-4-〔(4-ウレイドフェニル)メチル〕-1H-ピラゾール；

25 5-イソプロピル-3-( $\beta$ -D-マルトシルオキシ)-4-〔(4-ウレイドフェニル)メチル〕-1H-ピラゾール；

3-( $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-4-〔(4-ヒドロキシ-2-メチルフェニル)メチル〕-5-イソプロピル-1H-ピラゾール；



3 - ( $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ) - 4 - [(4-ヒドロキシフェニル)メチル] - 1-イソプロピル-5-メチル-1H-ピラゾール;

3 - ( $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ) - 5-イソプロピル-4 - ( { 4 -  
5 { 3 - (3-ピリジルメチル) ウレイド } フェニル } メチル ) - 1H-ピラゾール;

3 - ( $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ) - 5-イソプロピル-4 - [(4 -  
{ 3 - [ 2 - (2-ピリジル) エチル ] ウレイド } フェニル) メチル] - 1H-  
ピラゾール;

4 - ( { 4 - [ 3 - (6-アミノヘキシル) ウレイド ] フェニル } メチル ) -  
10 3 - ( $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ) - 5-イソプロピル-1H-ピラゾール;

4 - ( { 4 - [ 3 - (5-アミノペンチル) ウレイド ] フェニル } メチル ) -  
3 - ( $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ) - 5-イソプロピル-1H-ピラゾール;

15 4 - { [ 4 - (3-アミノプロピオニルアミノ) フェニル ] メチル } - 3 - ( $\beta$ -  
D-グルコピラノシルオキシ) - 5-イソプロピル-1H-ピラゾール;

4 - { [ 4 - (2-アミノアセチルアミノ) フェニル ] メチル } - 3 - ( $\beta$ -  
D-グルコピラノシルオキシ) - 5-イソプロピル-1H-ピラゾール;

3 - ( $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ) - 5-イソプロピル-4 - { [ 4 -  
20 (メタンスルホニルアミノ) フェニル ] メチル } - 1H-ピラゾール;

4 - { [ 4 - (アセチルアミノ) フェニル ] メチル } - 3 - ( $\beta$ -D-グルコ  
ピラノシルオキシ) - 5-イソプロピル-1H-ピラゾール;

3 - ( $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ) - 5-イソプロピル-4 - { [ 4 -  
(メトキシカルボニルアミノ) フェニル ] メチル } - 1H-ピラゾール;

25 及びそれらの薬理学的に許容される塩;

(28) 前記(23) ~ (27)の何れかに記載のピラゾール誘導体または  
その薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグを有効成分として  
含有する医薬組成物; 等に関するものである。

本発明において、 $C_{1-6}$ アルキル基とは、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、*tert*-ペンチル基、ヘキシル基等の炭素数1～6の直鎖状または枝分かれ状のアルキル基をいう。

- 5 ヒドロキシ ( $C_{1-6}$ アルキル) 基とは、水酸基で置換された上記  $C_{1-6}$ アルキル基をいう。 $C_{2-6}$ アルキル基とは、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、*tert*-ペンチル基、ヘキシル基等の炭素数2～6の直鎖状または枝分かれ状のアルキル基をいう。ヒドロキシ ( $C_{2-6}$ アルキル)
- 10 基とは、2-ヒドロキシエチル基、3-ヒドロキシプロピル基等の水酸基で置換された上記  $C_{2-6}$ アルキル基をいう。 $C_{1-6}$ アルコキシ基とは、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、*sec*-ブトキシ基、*tert*-ブトキシ基、ペンチルオキシ基、イソペンチルオキシ基、ネオペンチルオキシ基、*tert*-ペンチルオキシ基、ヘキシルオ
- 15 キシ基等の炭素数1～6の直鎖状または枝分かれ状のアルコキシ基をいう。 $C_{1-6}$ アルコキシ ( $C_{1-6}$ アルキル) 基とは、上記  $C_{1-6}$ アルコキシ基で置換された上記  $C_{1-6}$ アルキル基をいう。 $C_{1-6}$ アルコキシ ( $C_{1-6}$ アルコキシ) 基とは、メトキシメトキシ基等の上記  $C_{1-6}$ アルコキシ基で置換された上記  $C_{1-6}$ アルコキシ基をいう。 $C_{2-6}$ アルケニル基とは、ビニル基、アリル基、1-プロペニル基、イソプロペニル
- 20 基、1-ブテニル基、2-ブテニル基、2-メチルアリル基等の炭素数2～6の直鎖状または枝分かれ状のアルケニル基をいう。 $C_{2-6}$ アルケニルオキシ基とは、アリルオキシ基等の不飽和結合を有する上記  $C_{1-6}$ アルコキシ基(メトキシ基を除く)をいう。 $C_{1-6}$ アルキルチオ基とは、メチルチオ基、エチルチオ基、プロピルチオ基、イソプロピルチオ基、ブチルチオ基、イソブチルチオ基、*sec*-ブ
- 25 チルチオ基、*tert*-ブチルチオ基、ペンチルチオ基、イソペンチルチオ基、ネオペンチルチオ基、*tert*-ペンチルチオ基、ヘキシルチオ基等の炭素数1～6の直鎖状または枝分かれ状のアルキルチオ基をいう。カルバモイル ( $C_{1-6}$ アルキル) 基とは、カルバモイル基で置換された上記  $C_{1-6}$ アルキル基をいう。モ

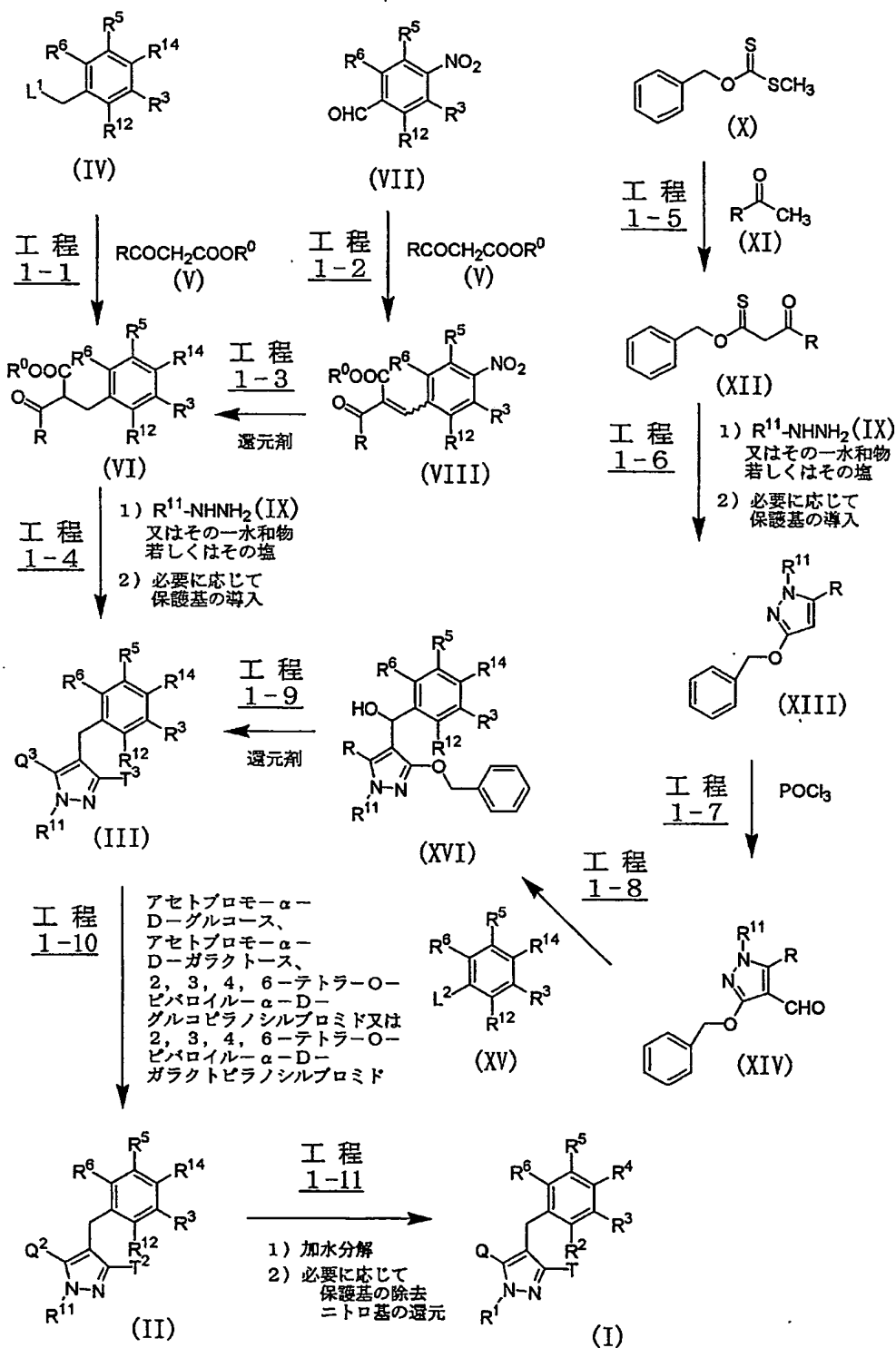
- ノまたはジ ( $C_{1-6}$ アルキル) アミノ基とは、上記  $C_{1-6}$ アルキル基でモノ置換されたアミノ基或いは異種又は同種の上記  $C_{1-6}$ アルキル基でジ置換されたアミノ基をいう。モノまたはジ〔ヒドロキシ ( $C_{1-6}$ アルキル)〕アミノ基とは、上記ヒドロキシ ( $C_{1-6}$ アルキル) 基でモノ置換されたアミノ基或いは異種又は同種の上記
- 5 ヒドロキシ ( $C_{1-6}$ アルキル) 基でジ置換されたアミノ基をいう。モノまたはジ ( $C_{1-6}$ アルキル) ウレイド基とは、上記  $C_{1-6}$ アルキル基でモノ置換されたウレイド基或いは異種又は同種の上記  $C_{1-6}$ アルキル基でジ置換されたウレイド基をいう。モノまたはジ ( $C_{1-6}$ アルキル) スルファミド基とは、上記  $C_{1-6}$ アルキル基でモノ置換されたスルファミド基或いは異種又は同種の上記  $C_{1-6}$ アルキル基でジ置換さ
- 10 れたスルファミド基をいう。  $C_{2-7}$ アシル基とは、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、バレリル基、ピパロイル基、ヘキサノイル基等の炭素数 2～7 の直鎖状または枝分かれ状のアシル基をいう。  $C_{2-7}$ アシルアミノ基とは、上記  $C_{2-7}$ アシル基で置換されたアミノ基をいう。  $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基とは、メタンスルホニル基、エタンスルホニル基等の炭素数 1～6 の直鎖
- 15 状または枝分かれ状のアルキルスルホニル基をいう。  $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノ基とは、上記  $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基で置換されたアミノ基をいう。  $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノ ( $C_{1-6}$ アルキル) 基とは、上記  $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノ基で置換された上記  $C_{1-6}$ アルキル基をいう。  $C_{3-7}$ シクロアルキル基とは、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基ま
- 20 たはシクロヘプチル基をいう。  $C_{3-7}$ シクロアルキル ( $C_{1-6}$ アルキル) 基とは、上記  $C_{3-7}$ シクロアルキル基で置換された上記  $C_{1-6}$ アルキル基をいう。  $C_{3-7}$ シクロアルキル ( $C_{2-6}$ アルコキシ) 基とは、上記  $C_{3-7}$ シクロアルキル基で置換された上記  $C_{1-6}$ アルコキシ基 (メトキシ基を除く) をいう。  $C_{3-7}$ シクロアルキルオキシ基とは、上記  $C_{3-7}$ シクロアルキル基で O-置換された水酸基をいう。 ( $C_{3-7}$ シクロアルキリデン) メチル基とは、シクロプロピリデンメチル基、シクロブチリデン
- 25 メチル基、シクロペンチリデンメチル基、シクロヘキシリデンメチル基等の環部分が 3～7 員環であるシクロアルキリデンメチル基をいう。  $C_{2-6}$ ヘテロシクロアルキル基とは、モルホリン、チオモルホリン、テトラヒドロフラン、テトラ

ヒドロピラン、アジリジン、アゼチジン、ピロリジン、イミダゾリジン、オキサゾリン、ピペリジン、ピペラジン、ピラゾリジン等から派生される、酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選択される同種または異種のヘテロ原子を1～2個結合部位以外の環内に含む上記C<sub>3-7</sub>シクロアルキル基をいう。ハロゲン原子とはフッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子をいう。ハロ(C<sub>1-6</sub>アルキル)基とは、トリフルオロメチル基、ペンタフルオロエチル基等の異種または同種の1～5個の上記ハロゲン原子で置換された上記C<sub>1-6</sub>アルキル基をいう。ハロ(C<sub>1-6</sub>アルコキシ)基とは、異種または同種の1～5個の上記ハロゲン原子で置換された上記C<sub>1-6</sub>アルコキシ基をいう。C<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル基とは、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基、イソブチルオキシカルボニル基、sec-ブトキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基、ペンチルオキシカルボニル基、イソペンチルオキシカルボニル基、ネオペンチルオキシカルボニル基、tert-ペンチルオキシカルボニル基、ヘキシルオキシカルボニル基等の炭素数2～7の直鎖状または枝分かれ状のアルコキシカルボニル基をいう。アリール基とは、フェニル基、ナフチル基等の1～3環性の芳香族炭化水素基をいい、置換基としてC<sub>1-6</sub>アルコキシ基を2個有する場合、メチレンジオキシ基等の両者が結合している基を含む。アリール(C<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル)基とは、上記アリール基で置換されたC<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル基をいう。アリール(C<sub>1-6</sub>アルキル)基とは、上記アリール基で置換された上記C<sub>1-6</sub>アルキル基をいう。アリール(C<sub>1-6</sub>アルコキシ)基とは、上記アリール基で置換された上記C<sub>1-6</sub>アルコキシ基をいう。アリール(C<sub>1-6</sub>アルキルチオ)基とは、上記アリール基で置換された上記C<sub>1-6</sub>アルキルチオ基をいう。アリールスルホニル基とは、ベンゼンスルホニル基等の上記アリール基を有するスルホニル基をいう。アリールスルホニルアミノ基とは、ベンゼンスルホニルアミノ基等の上記アリールスルホニル基で置換されたアミノ基をいう。アリール(C<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニルアミノ)基とは、上記アリール(C<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル)基で置換されたアミノ基をいう。ヘテロアリール基とは、チアゾール、オ

キサゾール、イソチアゾール、イソオキサゾール、ピリジン、ピリミジン、ピラジン、ピリダジン、ピロール、チオフエン、イミダゾール、ピラゾール、オキサジアゾール、チオジアゾール、テトラゾール、フラザン等から派生される、酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選択される同種または異種のヘテロ原子を1～4個結合部位以外の環内に含む5又は6員環のヘテロアリール基をいう。C<sub>2-6</sub>環状アミノ基とは、モルホリノ基、チオモルホリノ基、1-アジリジニル基、1-アゼチジニル基、1-ピロリジニル基、ピペリジノ基、1-イミダゾリジニル基、1-ピペラジニル基、ピラゾリジニル基等の、結合部位の窒素原子の他に酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選択される1個のヘテロ原子を環内に有していてもよい、炭素数2～6の5又は6員環の単環性アミノ基をいう。C<sub>1-4</sub>芳香族環状アミノ基とは、1-イミダゾリル基、1-ピロリル基、ピラゾリル基、1-テトラゾリル基等の、結合部位の窒素原子の他に窒素原子を1～3個環内に有していてもよい、炭素数1～4の5員環の芳香族単環性アミノ基をいう。水酸基の保護基とは、ベンジル基、メトキシメチル基、アセチル基、ピバロイル基、ベンゾイル基、tert-ブチルジメチルシリル基、トリイソプロピルシリル基、アリル基等の一般的に有機合成反応において用いられる水酸基の保護基をいう。アミノ基の保護基とは、ベンジルオキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基、ベンジル基、トリフルオロアセチル基等の一般的に有機合成反応において用いられるアミノ基の保護基をいう。カルボキシ基の保護基とは、ベンジル基、tert-ブチルジメチルシリル基、アリル基等の一般的に有機合成反応において用いられるカルボキシ基の保護基をいう。

本発明において、例えば、R<sup>4</sup>は水酸基または-N(Y)Zが好ましく、-CON(R<sup>D</sup>)R<sup>E</sup>または-C(=NR<sup>G</sup>)N(R<sup>H</sup>)R<sup>I</sup>が更に好ましい。R<sup>3</sup>、R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>は水素原子またはハロゲン原子が好ましく、全て水素原子が更に好ましい。

本発明の前記一般式(I)で表される化合物は、例えば、以下の方法に従って製造することができる。



〔式中の $\text{L}^1$ はハロゲン原子、メシルオキシ基、トシルオキシ基等の脱離基であり； $\text{L}^2$ は $\text{MgBr}$ 、 $\text{MgCl}$ 、 $\text{MgI}$ 、 $\text{ZnI}$ 、 $\text{ZnBr}$ 、 $\text{ZnCl}$ またはり

- チウム原子であり；RはC<sub>1-6</sub>アルキル基、ハロ（C<sub>1-6</sub>アルキル）基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ（C<sub>1-6</sub>アルキル）基またはC<sub>3-7</sub>シクロアルキル基であり；R<sup>0</sup>はC<sub>1-6</sub>アルキル基であり；Q<sup>2</sup>およびT<sup>2</sup>はどちらか一方が2，3，4，6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ基、2，3，4，6-テトラ-O-ピバロイル-β-D-グルコピラノシルオキシ基、2，3，4，6-テトラ-O-アセチル-β-D-ガラクトピラノシルオキシ基または2，3，4，6-テトラ-O-ピバロイル-β-D-ガラクトピラノシルオキシ基であり、他方がC<sub>1-6</sub>アルキル基、ハロ（C<sub>1-6</sub>アルキル）基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ（C<sub>1-6</sub>アルキル）基またはC<sub>3-7</sub>シクロアルキル基であり；Q<sup>3</sup>およびT<sup>3</sup>はどちらか一方が水酸基であり、
- 10 他方がC<sub>1-6</sub>アルキル基、ハロ（C<sub>1-6</sub>アルキル）基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ（C<sub>1-6</sub>アルキル）基またはC<sub>3-7</sub>シクロアルキル基であり；R<sup>11</sup>は水素原子、C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>2-6</sub>アルケニル基、保護基を有していてもよいヒドロキシ（C<sub>2-6</sub>アルキル）基、C<sub>3-7</sub>シクロアルキル基、C<sub>3-7</sub>シクロアルキル（C<sub>1-6</sub>アルキル）基、置換基としてハロゲン原子、保護基を有していてもよい水酸基、保護基を有していてもよい
- 15 アミノ基、C<sub>1-6</sub>アルキル基およびC<sub>1-6</sub>アルコキシ基から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよいアリール基、または環置換基としてハロゲン原子、保護基を有していてもよい水酸基、保護基を有していてもよいアミノ基、C<sub>1-6</sub>アルキル基およびC<sub>1-6</sub>アルコキシ基から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよいアリール（C<sub>1-6</sub>アルキル）基であり；R<sup>12</sup>は水素原
- 20 子、ハロゲン原子、保護基を有していてもよい水酸基、C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、C<sub>1-6</sub>アルキルチオ基、ハロ（C<sub>1-6</sub>アルキル）基、ハロ（C<sub>1-6</sub>アルコキシ）基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ（C<sub>1-6</sub>アルコキシ）基、C<sub>3-7</sub>シクロアルキル（C<sub>2-6</sub>アルコキシ）基、または-A-R<sup>14</sup>〔式中のAは単結合、酸素原子、メチレン基、エチレン基、-OCH<sub>2</sub>-または-CH<sub>2</sub>O-であり；R<sup>14</sup>はC<sub>3-7</sub>シクロアルキル
- 25 基、C<sub>2-6</sub>ヘテロシクロアルキル基、置換基としてハロゲン原子、保護基を有していてもよい水酸基、保護基を有していてもよいアミノ基、C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、C<sub>2-6</sub>アルケニルオキシ基、ハロ（C<sub>1-6</sub>アルキル）基、保護基を有していてもよいヒドロキシ（C<sub>1-6</sub>アルキル）基、保護基を有していてもよいカル

- ボキシ基、 $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル基、シアノ基およびニトロ基から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよいアリール基、または置換基としてハロゲン原子および $C_{1-6}$ アルキル基から選択される基を有していてもよいヘテロアリール基である]であり； $R^{14}$ は水素原子、保護基を有していてもよい水酸基、ハロゲン原子、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{1-6}$ アルキルチオ基、ハロ（ $C_{1-6}$ アルキル）基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、保護基を有していてもよいヒドロキシ（ $C_{2-6}$ アルキル）基、 $C_{3-7}$ シクロアルキル基、 $C_{3-7}$ シクロアルキルオキシ基、（ $C_{3-7}$ シクロアルキリデン）メチル基、置換基としてハロゲン原子、保護基を有していてもよい水酸基、保護基を有していてもよいアミノ基、 $C_{1-6}$ アルキル基および $C_{1-6}$ アルコキシ基から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよいアリール基、置換基としてハロゲン原子および $C_{1-6}$ アルキル基から選択される基を有していてもよいヘテロアリール基または $-N(Y^1)Z^1$  [式中の $Y^1$ は $-R^{1B}$ であり； $Z^1$ は $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル基、ホルミル基、 $-R^{1B}$ 、 $-COR^{1C}$ 、 $-SO_2R^{1C}$ 、 $-CON(R^{1D})R^{1E}$ 、 $-CSN(R^{1D})R^{1E}$ 、 $-SO_2NHR^{1F}$ または $-C(=NR^{1G})N(R^{1H})R^{1I}$ であり、或いは両者が結合して隣接する窒素原子と共に、置換基として保護基を有していてもよい水酸基、カルバモイル基、 $C_{1-6}$ アルキル基、オキソ基、カルバモイル（ $C_{1-6}$ アルキル）基、ヒドロキシ（ $C_{1-6}$ アルキル）基および $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノ（ $C_{1-6}$ アルキル）基から選択される基を有していてもよい $C_{2-6}$ 環状アミノ基、または置換基として $C_{1-6}$ アルキル基を有していてもよい $C_{1-4}$ 芳香族環状アミノ基を形成し； $R^{1C}$ は $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノ基、アリールスルホニルアミノ基、置換基としてハロゲン原子、保護基を有していてもよい水酸基、保護基を有していてもよいアミノ基、保護基を有していてもよいモノまたはジ（ $C_{1-6}$ アルキル）アミノ基、 $C_{2-7}$ アシルアミノ基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノ基、 $C_{1-6}$ アルキル基および $C_{1-6}$ アルコキシ基から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよいアリール基、置換基として保護基を有していてもよい水酸基、ハロゲン原子、保護基を有していてもよいアミノ基、オキソ基、オキシド基および $C_{1-6}$ アルキル基から選択される基を有していてもよ



- いヘテロアリール基または下記の置換基群 (i i) から選択される同種または異種の基を 1～5 個有していてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基であり ;  $R^{1B}$ 、 $R^{1D}$ 、 $R^{1E}$  および  $R^{1F}$  は同一でも異なってもよく、それぞれ、水素原子、置換基としてハロゲン原子、保護基を有していてもよい水酸基、保護基を有していてもよい
- 5 アミノ基、 $C_{1-6}$  アルキルスルホニルアミノ基、 $C_{1-6}$  アルキル基および  $C_{1-6}$  アルコキシ基から選択される同種または異種の基を 1～3 個有していてもよいアリール基、置換基としてハロゲン原子、保護基を有していてもよいアミノ基および  $C_{1-6}$  アルキル基から選択される基を有していてもよいヘテロアリール基または下記の置換基群 (i i) から選択される同種または異種の基を 1～5 個有して
- 10 いてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基であるか、或いは  $R^{1D}$  および  $R^{1E}$  は、両者が結合して隣接する窒素原子と共に、置換基として保護基を有していてもよい水酸基、カルバモイル基、 $C_{1-6}$  アルキル基、オキソ基、カルバモイル ( $C_{1-6}$  アルキル) 基、保護基を有していてもよいヒドロキシ ( $C_{1-6}$  アルキル) 基、 $C_{1-6}$  アルキルスルホニルアミノ ( $C_{1-6}$  アルキル) 基および環置換基としてハロゲン原子、保護基を有
- 15 していてもよい水酸基、保護基を有していてもよいアミノ基、 $C_{1-6}$  アルキル基および  $C_{1-6}$  アルコキシ基から選択される同種または異種の基を 1～3 個有していてもよいアリール ( $C_{1-6}$  アルキル) 基から選択される基を有していてもよい  $C_{2-6}$  環状アミノ基を形成し ;  $R^{1G}$ 、 $R^{1H}$  および  $R^{1I}$  は同一でも異なってもよく、それぞれ、水素原子、シアノ基、カルバモイル基、 $C_{2-7}$  アシル基、 $C_{2-7}$  アルコキシカルボニル基、アリール ( $C_{2-7}$  アルコキシカルボニル) 基、ニトロ基、 $C_{1-6}$  アルキルスルホニル基、スルファミド基、カルバミドイル基または下記の置換基群 (i i) から選択される同種または異種の基を 1～5 個有していてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基であるか、 $R^{1G}$  および  $R^{1H}$  が結合してエチレン基を形成し、或いは  $R^{1H}$  および  $R^{1I}$  は両者が結合して隣接する窒素原子と共に、置換基として保護基を
- 20 有していてもよい水酸基、カルバモイル基、 $C_{1-6}$  アルキル基、オキソ基、カルバモイル ( $C_{1-6}$  アルキル) 基、保護基を有していてもよいヒドロキシ ( $C_{1-6}$  アルキル) 基および  $C_{1-6}$  アルキルスルホニルアミノ ( $C_{1-6}$  アルキル) 基から選択される基を有していてもよい  $C_{2-6}$  環状アミノ基を形成する] であり ;
- 25

- 置換基群 (i i) は、保護基を有していてもよい水酸基、ハロゲン原子、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{1-6}$ アルキルチオ基、置換基として $C_{1-6}$ アルキル基、保護基を有していてもよいヒドロキシ ( $C_{1-6}$ アルキル) 基およびアリール ( $C_{1-6}$ アルキル) 基から選択される同種または異種の基でモノ又はジ置換されていてもよい、保護基を有していてもよいアミノ基、ウレイド基、スルファミド基、モノまたはジ ( $C_{1-6}$ アルキル) ウレイド基、モノまたはジ ( $C_{1-6}$ アルキル) スルファミド基、ホルミルアミノ基、置換基として保護基を有していてもよい水酸基、ハロゲン原子、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{1-6}$ アルキルチオ基、保護基を有していてもよいアミノ基、および保護基を有していてもよいモノまたはジ ( $C_{1-6}$ アルキル) アミノ基から選択される同種または異種の基を1〜3個有していてもよい $C_{2-7}$ アシルアミノ基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノ基、アリールスルホニルアミノ基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基、アリールスルホニル基、保護基を有していてもよいカルボキシ基、 $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル基、アリール ( $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル) 基、アリール ( $C_{2-7}$ アルコキシカルボニルアミノ) 基、 $-\text{CON}(\text{R}^{\text{II}})\text{R}^{\text{III}}$  [式中の $\text{R}^{\text{II}}$ および $\text{R}^{\text{III}}$ は同一でも異なっていてもよく、それぞれ、水素原子、または置換基として保護基を有していてもよい水酸基、保護基を有していてもよいアミノ基、保護基を有していてもよいモノまたはジ ( $C_{1-6}$ アルキル) アミノ基、保護基を有していてもよいモノまたはジ [ヒドロキシ ( $C_{1-6}$ アルキル)] アミノ基、ウレイド基、モノまたはジ ( $C_{1-6}$ アルキル) ウレイド基、 $C_{2-7}$ アシルアミノ基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノ基およびカルバモイル基から選択される同種または異種の基を1〜3個有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基であるか、或いは両者が結合して隣接する窒素原子と共に、置換基として保護基を有していてもよい水酸基、カルバモイル基、 $C_{1-6}$ アルキル基、オキソ基、カルバモイル ( $C_{1-6}$ アルキル) 基、保護基を有していてもよいヒドロキシ ( $C_{1-6}$ アルキル) 基および $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノ ( $C_{1-6}$ アルキル) 基から選択される基を有していてもよい $C_{2-6}$ 環状アミノ基を形成する)、環置換基としてハロゲン原子、保護基を有していてもよい水酸基、保護基を有していてもよいアミノ基、 $C_{1-6}$ アルキル基および $C_{1-6}$ アルコキシ基から選択される同種または異種の基を1〜3個有

- 5    $C_{1-6}$ アルコキシ) 基、環置換基としてハロゲン原子、  
 保護基を有していてもよい水酸基、保護基を有していてもよいアミノ基、 $C_{1-6}$   
 アルキル基および $C_{1-6}$ アルコキシ基から選択される同種または異種の基を1～  
 3個有していてもよいアリール ( $C_{1-6}$ アルキルチオ) 基、置換基としてハロゲン  
 10  原子、保護基を有していてもよい水酸基、保護基を有していてもよいアミノ基、  
 $C_{1-6}$ アルキル基および $C_{1-6}$ アルコキシ基から選択される同種または異種の基を  
 1～3個有していてもよいベンゾイルアミノ基、 $C_{3-7}$ シクロアルキル基、 $C_{2-6}$   
 ヘテロシクロアルキル基、置換基としてハロゲン原子、保護基を有していても  
 よい水酸基、保護基を有していてもよいアミノ基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミ  
 15  ノ基、 $C_{1-6}$ アルキル基および $C_{1-6}$ アルコキシ基から選択される同種または異種の  
 基を1～3個有していてもよいアリール基、置換基としてハロゲン原子、保護  
 基を有していてもよいアミノ基および $C_{1-6}$ アルキル基から選択される基を有し  
 ていてもよいヘテロアリール基、置換基として保護基を有していてもよい水酸  
 基、カルバモイル基、 $C_{1-6}$ アルキル基、オキソ基、カルバモイル ( $C_{1-6}$ アルキル)  
 20  基、保護基を有していてもよいヒドロキシ ( $C_{1-6}$ アルキル) 基および $C_{1-6}$ アルキ  
 ルスルホニルアミノ ( $C_{1-6}$ アルキル) 基から選択される基を有していてもよい $C_{2-6}$   
 $2-6$ 環状アミノ基、および置換基として $C_{1-6}$ アルキル基を有していてもよい $C_{1-4}$   
 芳香族環状アミノ基であり； $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $Q$ および $T$ は前記と  
 同じ意味をもつ)

## 20  工程1-1

- 前記一般式 (I V) で表されるベンジル化合物を前記一般式 (V) で表され  
 るケト酢酸エステルと、不活性溶媒中、水素化ナトリウム、カリウム *tert* -  
 ブトキシドなどの塩基の存在下に縮合させることにより前記一般式 (V I)  
 で表される化合物を製造することができる。反応に用いられる不活性溶媒とし  
 25  ては、例えば、1, 2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン、*N*, *N*-ジ  
 メチルホルムアミド、それらの混合溶媒などを挙げることができる。反応温度  
 は通常室温～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度  
 などにより異なるが、通常1時間～1日間である。

## 工程 1-2

- 前記一般式 (V I I) で表されるベンズアルデヒド化合物を前記一般式 (V) で表されるケト酢酸エステルと、不活性溶媒中、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリンなどの第二級アミンおよび酢酸、塩酸等の酸の存在下に
- 5 縮合させることにより前記一般式 (V I I I) で表される化合物を製造することができる。反応に用いられる不活性溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、2-プロパノール、テトラヒドロフラン、トルエン、それらの混合溶媒などを挙げるることができる。反応温度は通常室温～還流温度であり、反応
- 10 時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常1日間～1週間である。

## 工程 1-3

- 前記一般式 (V I I I) で表される化合物を、不活性溶媒中、パラジウム炭素粉末などのパラジウム系触媒を用いて接触還元することにより前記一般式 (V I) で表される化合物を製造することができる。接触還元反応に用いられる溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、酢酸、それらの混合溶媒などを挙げることができ、その反応温度は
- 15 通常室温～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常1時間～2日間である。

## 工程 1-4

- 前記一般式 (V I) で表される化合物を前記一般式 (I X) で表されるヒドラジン化合物又はその一水和物若しくはその塩と不活性溶媒中、塩基の存在下または非存在下に縮合させた後、必要に応じて常法に従い水酸基に保護基を導入することにより前記一般式 (I I I) で表されるベンジルピラゾール誘導体を製造することができる。縮合反応に用いられる不活性溶媒としては、例えば、
- 20 トルエン、テトラヒドロフラン、クロロホルム、メタノール、エタノール、それらの混合溶媒などを挙げることができ、塩基としては、例えば、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド等を挙げるることができる。その反応温度は通常室

温～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常1時間～1日間である。尚、得られた前記一般式 (I I I) で表されるベンジルピラゾール誘導体は常法に従い適宜その塩に変換した後、次工程において使用することもできる。

#### 5 工程 1-5

- 前記一般式 (X) で表されるジチオ炭酸エステル化合物を前記一般式 (X I) で表されるケトン化合物と、不活性溶媒中、ナトリウムアミドなどの塩基の存在下に縮合させることにより前記一般式 (X I I) で表される化合物を製造することができる。反応に用いられる不活性溶媒としては、例えば、トルエンなどを挙げるることができる。反応温度は通常-20℃～室温であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常30分間～1日間である。

#### 工程 1-6

- 前記一般式 (X I I) で表される化合物を前記一般式 (I X) で表されるヒドラジン化合物又はその一水和物若しくはその塩と、不活性溶媒中、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミンなどの塩基の存在下に縮合させた後、必要に応じて常法に従い水酸基に保護基を導入することにより前記一般式 (X I I I) で表されるベンジロキシピラゾール誘導体を製造することができる。縮合反応に用いられる不活性溶媒としては、例えば、アセトニトリルなどを挙げるることができる。その反応温度は通常0℃～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常1時間～1日間である。

#### 工程 1-7

- 前記一般式 (X I I I) で表される化合物をオキシ塩化リンおよびN, N-ジメチルホルムアミドを用いて、各種溶媒中、V i l s m e i e r 反応を行うことにより前記一般式 (X I V) で表されるピラゾールアルデヒド誘導体を製造することができる。反応に用いられる溶媒としては、例えば、N, N-ジメチルホルムアミドなどを挙げるることができる。反応温度は通常0℃～還流温度

であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常30分間～1日間である。

#### 工程1-8

- 前記一般式(XIV)で表される化合物と前記一般式(XV)で表されるグリニャール試薬、Reformatsky試薬またはリチウム試薬を、不活性溶媒中で縮合させることにより前記一般式(XVI)で表される化合物を製造することができる。反応に用いられる不活性溶媒としては、例えば、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、それらの混合溶媒などを挙げるができる。反応温度は通常-78℃～室温であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、
- 10 反応温度などにより異なるが、通常30分間～1日間である。

#### 工程1-9

- 前記一般式(XVI)で表される化合物を、不活性溶媒中、塩酸等の酸の存在下または非存在下、パラジウム炭素粉末などのパラジウム系触媒を用いて接触還元し、前記一般式(XVI)で表される化合物が硫黄原子を含む場合は、
- 15 必要に応じて更にトリフルオロ酢酸およびジメチルスルフィドの水溶液中、通常0℃～還流温度にて30分間～1日間酸処理することにより前記一般式(III)で表されるベンジルピラゾール誘導体を製造することができる。接触還元反応に用いられる溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、酢酸、2-プロパノール、それらの混合溶媒などを
- 20 挙げることができ、その反応温度は通常室温～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常30分間～1日間である。尚、得られた前記一般式(III)で表されるベンジルピラゾール誘導体は常法に従い適宜その塩に変換した後、次工程において使用することもできる。

#### 25 工程1-10

(1) 前記一般式(III)で表されるベンジルピラゾール誘導体において $Q^3$ または $T^3$ の何れかが $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ( $C_{1-6}$ アルキル)基または $C_{3-7}$ シクロアルキル基である場合、相当する前記一般式(III)で表されるベ

ンジルピラゾール誘導体をアセトプロモ- $\alpha$ -D-グルコース、アセトプロモ- $\alpha$ -D-ガラクトース、2, 3, 4, 6-テトラ-O-ピバロイル- $\alpha$ -D-グルコピラノシルプロミドまたは2, 3, 4, 6-テトラ-O-ピバロイル- $\alpha$ -D-ガラクトピラノシルプロミドを用いて、不活性溶媒中、炭酸銀、水素化ナトリウムなどの塩基の存在下に配糖化させることにより相当する前記一般式 (I I) で表される化合物を製造することができる。反応に用いられる不活性溶媒としては、例えば、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、N, N-ジメチルホルムアミド、それらの混合溶媒などを挙げることができる。反応温度は通常室温～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常1時間～1日間である。

(2) 前記一般式 (I I I) で表されるベンジルピラゾール誘導体において $Q^3$ または $T^3$ の何れかがハロ ( $C_{1-6}$ アルキル) 基である場合、相当する前記一般式 (I I I) で表されるベンジルピラゾール誘導体をアセトプロモ- $\alpha$ -D-グルコース、アセトプロモ- $\alpha$ -D-ガラクトース、2, 3, 4, 6-テトラ-O-ピバロイル- $\alpha$ -D-グルコピラノシルプロミドまたは2, 3, 4, 6-テトラ-O-ピバロイル- $\alpha$ -D-ガラクトピラノシルプロミドを用いて、不活性溶媒中、炭酸カリウムなどの塩基の存在下に配糖化させることにより相当する前記一般式 (I I) で表される化合物を製造することができる。反応に用いられる不活性溶媒としては、例えば、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、それらの混合溶媒などを挙げることができる。反応温度は通常室温～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常1時間～1日間である。

(3) 前記一般式 (I I I) で表されるベンジルピラゾール誘導体において $Q^3$ または $T^3$ の何れかが $C_{2-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ ( $C_{1-6}$ アルキル) 基または $C_{3-7}$ シクロアルキル基である場合、相当する前記一般式 (I I I) で表されるベンジルピラゾール誘導体をアセトプロモ- $\alpha$ -D-グルコース、アセトプロモ- $\alpha$ -D-ガラクトース、2, 3, 4, 6-テトラ-O-ピバロイル- $\alpha$ -D-グルコピラノシルプロミドまたは2, 3, 4, 6-テトラ-O-ピバロイル

— $\alpha$ —D—ガラクトピラノシルプロミドを用いて、水を含む不活性溶媒中、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウムなどの塩基およびベンジルトリ（ $n$ —ブチル）アンモニウムクロリド、ベンジルトリ（ $n$ —ブチル）アンモニウムプロミド、テトラ（ $n$ —ブチル）アンモニウム硫酸水素塩などの相間移動触媒の存在下に配糖化させることによっても相当する前記一般式（I I）で表される化合物を製造することができる。反応に用いられる不活性溶媒としては、例えば、塩化メチレン、トルエン、ベンゾトリフルオリド、それらの混合溶媒などを挙げるることができる。反応温度は通常0℃～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常30分間～1日間である。

尚、得られた前記一般式（I I）で表される配糖化されたベンジルピラゾール誘導体は常法に従い適宜その塩に変換して分離した後、次工程において使用してもよい。

#### 工程1-11

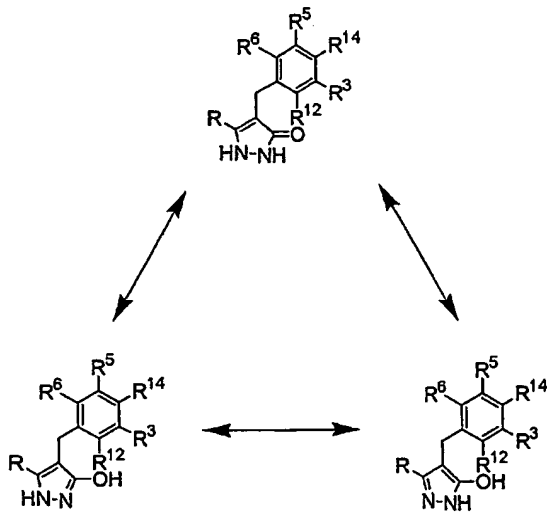
前記一般式（I I）で表される化合物をアルカリ加水分解させた後、必要に応じて保護基の除去またはニトロ基の還元を行うことにより、本発明の前記一般式（I）で表されるピラゾール誘導体を製造することができる。加水分解反応に用いられる溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、水、それらの混合溶媒などを挙げることができ、塩基としては、例えば、水酸化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、メチルアミン、ジメチルアミンなどを挙げるることができる。その反応温度は通常0℃～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常30分間～1日間である。上記の如く、加水分解後、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 及び／又は $R^{14}$ に保護基を有する化合物の場合は、常法に従い適宜処理して保護基を除去することができる。更に、 $R^2$ にニトロ基を有する前記一般式（I）の化合物の場合は、上記反応終了後、常法に従い、別途酢酸エチルなどの不活性溶媒中、酸化白金などの白金系触媒を用いて通常室温～還流温度で通常30分間～1日間接触還元することにより相当するアミノ基を有する化合物に導く



こともできる。

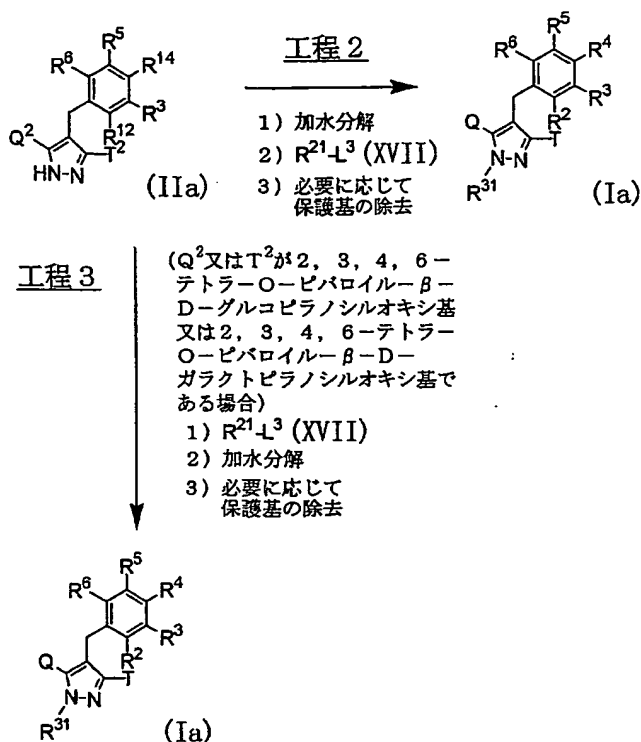
尚、出発原料である前記一般式 (I I I) で表される化合物の内、 $R^{11}$ が水素原子である化合物には、以下に示す3種類の互変異性体が存在し、反応条件の相違により状態が変化するが、前記一般式 (I I I) で表される化合物には何

5    これらの化合物も含まれる。



(式中の $R$ 、 $R^3$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^{12}$ および $R^{14}$ は前記と同じ意味をもつ)

本発明の前記一般式 (I) で表される化合物の内、 $R^1$ が $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、ヒドロキシ ( $C_{2-6}$ アルキル) 基、 $C_{3-7}$ シクロアルキル基、 $C_{3-7}$ シクロアルキル ( $C_{1-6}$ アルキル) 基または環置換基としてハロゲン原子、水酸基、アミノ基、 $C_{1-6}$ アルキル基および $C_{1-6}$ アルコキシ基から選択される同種または異種の基を1~3個有していてもよいアリール ( $C_{1-6}$ アルキル) 基である化合物は、例えば、以下の方法に従い製造することもできる。



- [式中のL<sup>3</sup>はハロゲン原子、メシルオキシ基、トシルオキシ基等の脱離基であり；R<sup>31</sup>はC<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>2-6</sub>アルケニル基、保護基を有していてもよいヒドロキシ(C<sub>2-6</sub>アルキル)基、C<sub>3-7</sub>シクロアルキル基、C<sub>3-7</sub>シクロアルキル(C<sub>1-6</sub>アルキル)基または環置換基としてハロゲン原子、保護基を有していてもよい水酸基、保護基を有していてもよいアミノ基、C<sub>1-6</sub>アルキル基およびC<sub>1-6</sub>アルコキシ基から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよいアリール(C<sub>1-6</sub>アルキル)基であり；R<sup>31</sup>はC<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>2-6</sub>アルケニル基、ヒドロキシ(C<sub>2-6</sub>アルキル)基、C<sub>3-7</sub>シクロアルキル基、C<sub>3-7</sub>シクロアルキル(C<sub>1-6</sub>アルキル)基または環置換基としてハロゲン原子、水酸基、アミノ基、C<sub>1-6</sub>アルキル基およびC<sub>1-6</sub>アルコキシ基から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよいアリール(C<sub>1-6</sub>アルキル)基であり；R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>12</sup>、R<sup>14</sup>、Q、Q<sup>2</sup>、TおよびT<sup>2</sup>は前記と同じ意味をもつ]

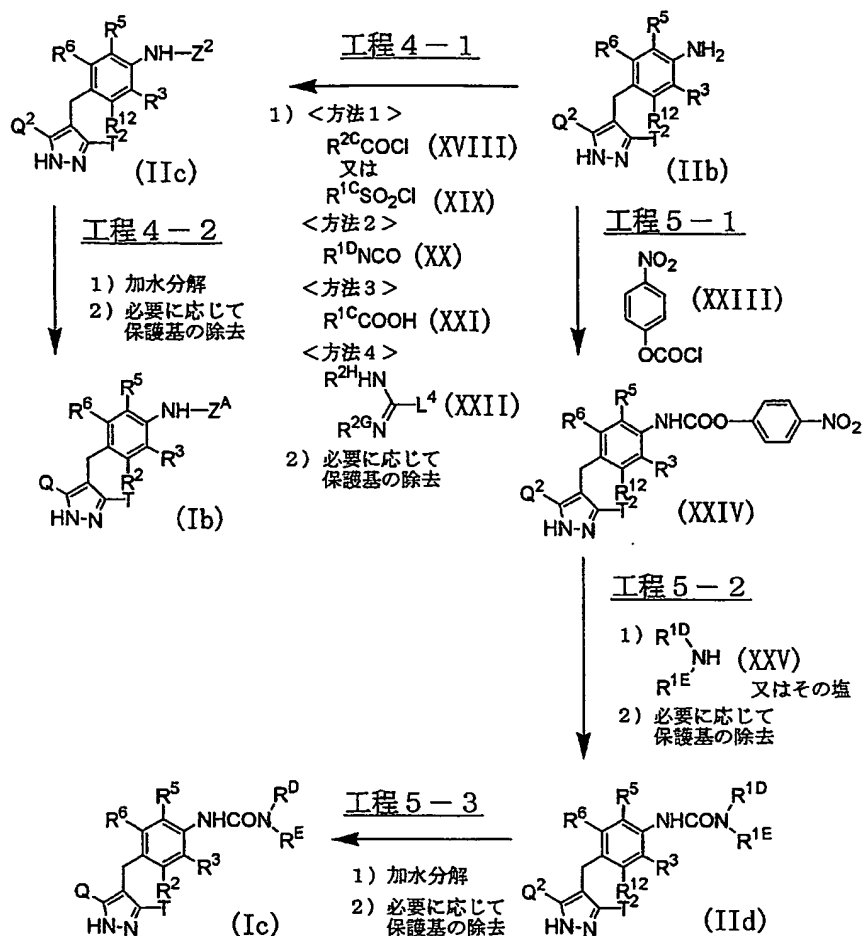
#### 工程 2

- 15 前記一般式 (I I a) で表される化合物を前記工程 1 - 1 1 と同様の方法に

- より加水分解した後、前記一般式 (X V I I) で表されるアルキル化剤を用いて、不活性溶媒中、炭酸セシウム、炭酸カリウムなどの塩基の存在下、必要に応じて触媒量のヨウ化ナトリウムの存在下にN-アルキル化し、保護基を有する化合物の場合は、更に必要に応じて常法に従い適宜処理して保護基を除去することにより、本発明の前記一般式 (I a) で表されるピラゾール誘導体を製造することができる。N-アルキル化反応に用いられる溶媒としては、例えば、アセトニトリル、エタノール、1, 2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、それらの混合溶媒などを挙げることができる。その反応温度は通常室温～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常10分間～1日間である。

### 工程3

- 前記一般式 (I I a) で表される化合物を前記一般式 (X V I I) で表されるアルキル化剤を用いて、不活性溶媒中、炭酸セシウム、炭酸カリウムなどの塩基の存在下、必要に応じて触媒量のヨウ化ナトリウムの存在下にN-アルキル化した後、前記工程1-11と同様の方法により加水分解し、保護基を有する化合物の場合は、更に必要に応じて常法に従い適宜処理して保護基を除去することにより、本発明の前記一般式 (I a) で表されるピラゾール誘導体を製造することができる。N-アルキル化反応に用いられる溶媒としては、例えば、アセトニトリル、エタノール、1, 2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、それらの混合溶媒などを挙げることができる。その反応温度は通常室温～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常10分間～1日間である。
- 本発明の前記一般式 (I) で表される化合物の内、 $R^1$ が水素原子であり、 $R^4$ が-N(Y)Zであり、Yが水素原子であり、Zが $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル基、 $-COR^c$ 、 $-SO_2R^c$ 、 $-CON(R^d)R^e$ または $-C(=NR^{26})NHR^{2d}$ である化合物は、例えば、以下の方法に従い製造することもできる。



[式中の $L^4$ はピラゾリル基、メチルチオ基、ベンゾトリアゾリル基等の脱離基であり； $R^{2c}$ は $R^{1c}$ または $C_{1-6}$ アルコキシ基であり； $R^{2G}$ および $R^{2H}$ は同一でも異なってもよく、それぞれ、水素原子、ベンジルオキシカルボニル基または  
 5 tert-ブトキシカルボニル基であり； $Z^2$ は $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル基、  
 $-COR^{1c}$ 、 $-SO_2R^{1c}$ 、 $-CONHR^{1D}$ または $-C(=NR^{2G})NHR^{2H}$ であり；  
 $Z^4$ は $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル基、 $-COR^c$ 、 $-SO_2R^c$ 、 $-CONHR^D$ または  
 $-C(=NR^{2G})NHR^{2H}$ であり； $R^{1c}$ 、 $R^{1D}$ 、 $R^{1E}$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^{12}$ 、  
 $R^D$ 、 $R^E$ 、 $Q$ 、 $Q^2$ 、 $T$ および $T^2$ は前記と同じ意味をもつ]

#### 10 工程 4-1

以下の方法 1 乃至 4 に従い処理した後、必要に応じて常法に従い保護基を除去することにより、前記一般式 (IIb) で表される化合物から前記一般式 (I

I c) で表される化合物を製造することができる。

#### <方法1>

- 前記一般式 (I I b) で表される化合物を、塩化メチレン、酢酸エチル、テトラヒドロフラン、ピリジン、アセトニトリル、それらの混合溶媒等の不活性溶媒中、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、  
5 1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] ウンデ-7-セン等の塩基の存在下、前記一般式 (X V I I I) 又は (X I X) で表される酸クロリドと通常 0℃～還流温度で通常 30 分間～1 日間反応を行う。

#### <方法2>

- 10 前記一般式 (I I b) で表される化合物を、塩化メチレン、酢酸エチル、テトラヒドロフラン、ピリジン、アセトニトリル、トルエン、それらの混合溶媒等の不活性溶媒中、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] ウンデ-7-セン等の塩基の存在下又は非存在下、前記一般式 (X X) で表されるイソシアネート化合物  
15 と通常 0℃～還流温度で通常 30 分間～1 日間反応を行う。

#### <方法3>

- 前記一般式 (I I b) で表される化合物を、N, N-ジメチルホルムアミド、塩化メチレン、それらの混合溶媒等の不活性溶媒中、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩、ジシクロヘキシルカルボジイミド等の縮合剤の存在下、及びトリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン等の塩基の存在下又は非存在下、必要に応じて適宜 1-ヒドロキシベンゾトリアゾールを添加して、前記一般式 (X X I) で表されるカルボン酸化合物と通常 0℃～還流温度で通常 1 時間～2 日間反応を行う。

#### <方法4>

- 25 前記一般式 (I I b) で表される化合物を、テトラヒドロフラン、メタノール、エタノール、トルエン、それらの混合溶媒等の不活性溶媒中、N-(ベンジルオキシカルボニル)-1H-ピラゾール-1-カルボキサミジン等の前記一般式 (X X I I) で表されるグアニジン化試薬と通常室温～還流温度で通常

1時間～5日間反応を行う。

#### 工程4-2

- 前記一般式 (I I c) で表される化合物をアルカリ加水分解させた後、必要に応じて常法に従い保護基を除去することにより、本発明の前記一般式 (I b) で表されるピラゾール誘導体を製造することができる。加水分解反応に用いられる溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、水、それらの混合溶媒などを挙げることができ、塩基としては、例えば、水酸化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、メチルアミン、ジメチルアミンなどを挙げることができる。その反応温度は通常 0℃～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常 30 分間～1 日間である。工程 1-11 同様、加水分解後、R<sup>12</sup>及び/又は Z<sup>1</sup>に保護基を有する化合物の場合は、常法に従い適宜処理して保護基を除去することができる。

#### 工程5-1

- 前記一般式 (I I b) で表される化合物を不活性溶媒中、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] ウンデセ-7-エン等の塩基の存在下、前記式 (X X I I I) で表される活性エステル化試薬と縮合することにより、前記一般式 (X X I V) で表される活性エステル化合物を製造することができる。縮合反応に用いられる溶媒としては、例えば、塩化メチレン、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、アセトニトリル、ピリジン、それらの混合溶媒などを挙げることができる。その反応温度は通常 0℃～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常 30 分間～1 日間である。

#### 工程5-2

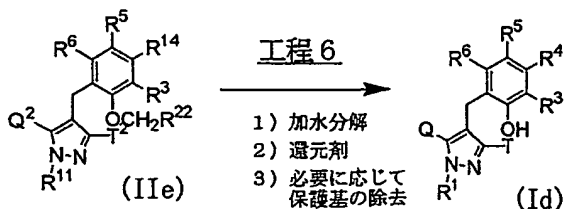
- 前記一般式 (X X I V) で表される化合物を不活性溶媒中、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] ウンデセ-7-エン、水素化ナトリウム、カリウム *tert*-ブトキシド、炭酸カリウム、炭酸セシウム等の塩基の存在下又は非存在下、前

記一般式 (X X V) で表されるアミン化合物又はその塩と縮合した後、必要に応じて常法に従い保護基を除去することにより、本発明の前記一般式 (I I d) で表されるピラゾール誘導体を製造することができる。縮合反応に用いられる溶媒としては、例えば、塩化メチレン、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、アセトニトリル、ピリジン、N, N-ジメチルホルムアミド、それらの混合溶媒などを挙げることができる。その反応温度は通常室温～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常30分間～2日間である。

### 工程 5-3

- 10 前記一般式 (I I d) で表される化合物をアルカリ加水分解させた後、必要に応じて常法に従い保護基を除去することにより、本発明の前記一般式 (I c) で表されるピラゾール誘導体を製造することができる。加水分解反応に用いられる溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、水、それらの混合溶媒などを挙げることができ、塩基としては、例えば、水酸化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、メチルアミン、ジメチルアミンなどを挙げることができる。その反応温度は通常0℃～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常30分間～1日間である。工程1-11同様、加水分解後、R<sup>12</sup>、R<sup>10</sup>及び／又はR<sup>18</sup>に保護基を有する化合物の場合は、常法に従い適宜処理して保護基を
- 20 除去することができる。

本発明の前記一般式 (I) で表される化合物の内、R<sup>2</sup>が水酸基である化合物は、例えば、以下の方法に従い製造することもできる。



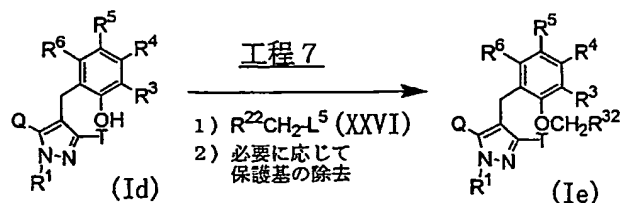
(式中のR<sup>22</sup>は置換基としてハロゲン原子、保護基を有していてもよい水酸基、

保護基を有していてもよいアミノ基、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{2-6}$ アルケニルオキシ基、ハロ ( $C_{1-6}$ アルキル) 基、保護基を有していてもよいヒドロキシ ( $C_{1-6}$ アルキル) 基、保護基を有していてもよいカルボキシ基、 $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル基、シアノ基およびニトロ基から選択される基を1～3個有  
 5 していてもよいアリール基であり； $R^1$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{14}$ 、 $Q$ 、 $Q^2$ 、 $T$ および $T^2$ は前記と同じ意味をもつ)

# 工程 6

前記一般式 (I I e) で表される化合物を前記工程 1 - 1 1 と同様の方法により加水分解した後、不活性溶媒中、パラジウム炭素粉末などのパラジウム系  
 10 触媒を用いて接触還元し、更に必要に応じて常法に従い適宜処理して保護基を除去することにより、本発明の前記一般式 (I d) で表されるピラゾール誘導体を製造することができる。接触還元反応に用いられる溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、酢酸、2-プロパノール、それらの混合溶媒などを挙げる  
 15 ことができる。その反応温度は通常室温～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常10分間～1日間である。

本発明の前記一般式 (I) で表される化合物の内、 $R^2$ が一般式  $-OCH_2R^{32}$  (式中の  $R^{32}$ は置換基としてハロゲン原子、水酸基、アミノ基、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{2-6}$ アルケニルオキシ基、ハロ ( $C_{1-6}$ アルキル) 基、ヒドロ  
 20 キシ ( $C_{1-6}$ アルキル) 基、カルボキシ基、 $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル基、シアノ基およびニトロ基から選択される基を1～3個有していてもよいアリール基である) で表される基である化合物は、例えば、以下の方法に従い製造することもできる。

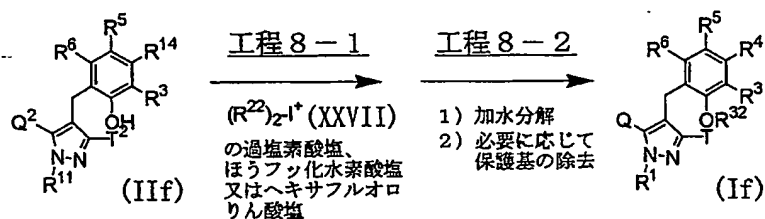




(式中の $L^5$ はハロゲン原子、メシルオキシ基、トシルオキシ基等の脱離基であり； $R^1$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^{22}$ 、 $R^{32}$ 、 $Q$ および $T$ は前記と同じ意味をもつ)

#### 工程 7

- 前記一般式 (I d) で表される化合物を前記一般式 (XXV I) で表される
- 5 アルキル化剤を用いて、不活性溶媒中、炭酸セシウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、 $N$ 、 $N$ -ジイソプロピルエチルアミンなどの塩基の存在下に $O$ -アルキル化した後、保護基を有する化合物の場合は、更に必要に応じて常法に従い適宜処理して保護基を除去することにより、本発明の前記一般式 (I e) で表されるピラゾール誘導体を製造することができる。 $O$ -アルキル化反応に
- 10 用いられる溶媒としては、例えば、アセトニトリル、エタノール、1, 2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン、 $N$ 、 $N$ -ジメチルホルムアミド、アセトン、それらの混合溶媒などを挙げるができる。その反応温度は通常 $0^{\circ}\text{C}$ ～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常1時間～1日間である。
- 15 本発明の前記一般式 (I) で表される化合物の内、 $R^2$ が一般式 $-OR^{32}$  (式中の $R^{32}$ は前記と同じ意味をもつ) で表される基である化合物は、例えば、以下の方法に従い製造することもできる。



- (式中の $R^1$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{22}$ 、 $R^{32}$ 、 $Q$ 、 $Q^2$ 、 $T$ および $T^2$
- 20 は前記と同じ意味をもつ)

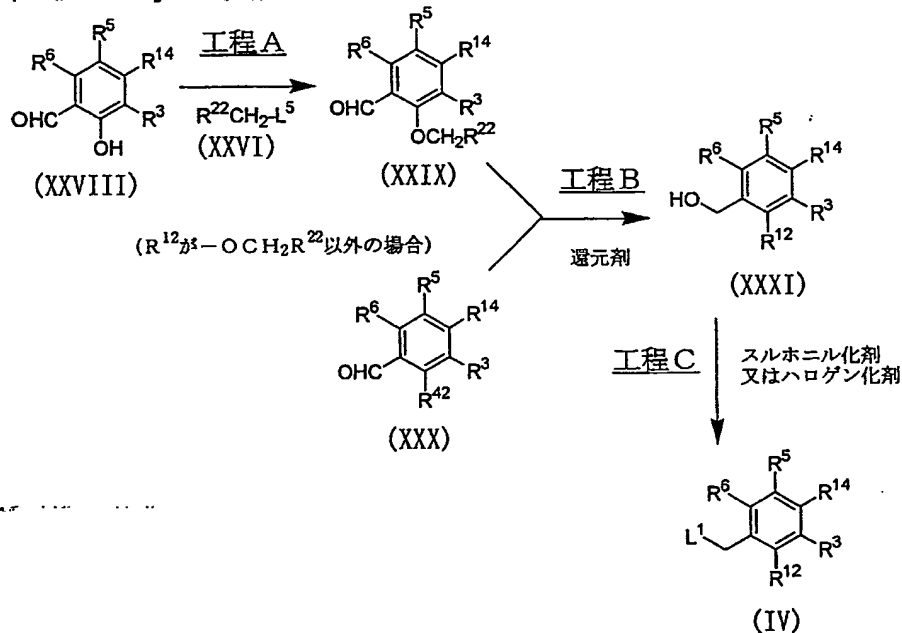
#### 工程 8-1 及び工程 8-2

前記一般式 (II f) で表される化合物を前記一般式 (XXV I I) で表される化合物の過塩素酸塩、ほうふっ化水素酸塩又はヘキサフルオロリン酸塩と、不活性溶媒中、銅とトリエチルアミンなどの塩基の存在下に縮合させた後、前

記工程 1-11 と同様に処理することにより、本発明の前記一般式 (I f) で表されるピラゾール誘導体を製造することができる。縮合反応に用いられる溶媒としては、例えば、塩化メチレンなどを挙げることができる。その反応温度は通常 0℃～室温であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常 1 時間～1 日間である。

前記製造方法において出発物質として用いられる前記一般式 (I V) で表される化合物は、文献記載の方法またはそれに準拠した方法等により製造することができる。例えば、前記一般式 (I V) で表される化合物は、以下の方法に従い製造することができる。

( $R^{12}$ が $-\text{OCH}_2R^{22}$ の場合)



10

(式中の $R^{42}$ は $-\text{OCH}_2R^{22}$ を除く $R^{12}$ であり； $L^1$ 、 $L^5$ 、 $R^3$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{14}$ および $R^{22}$ は前記と同じ意味をもつ)

#### 工程 A

前記式 (XXVIII) で表されるサリチルアルデヒドを前記一般式 (XXVI) で表されるアルキル化剤を用いて、不活性溶媒中、炭酸カリウム、炭酸セシウムなどの塩基の存在下に O-アルキル化させることにより、前記一般式 (XXIX) で表される化合物を製造することができる。反応に用いられる不

15

活性溶媒としては、例えば、アセトニトリル、エタノール、メタノール、1, 2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン、N, N-ジメチルホルムアミド、それらの混合溶媒などを挙げることができる。反応温度は通常0℃～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、

5 通常1時間～1日間である。

#### 工程B

前記一般式(X X I X)又は(X X X)で表される化合物を、各種溶媒中、水素化ホウ素ナトリウム、水素化アルミニウムリチウムなどの還元剤を用いて還元することにより、前記一般式(X X X I)で表されるベンジルアルコール

10 化合物を製造することができる。反応に用いられる溶媒としては、還元剤として水素化ホウ素ナトリウムなどを用いる場合は、メタノール、エタノールなどのプロトン性溶媒、或いはそれらとテトラヒドロフラン、1, 2-ジメトキシエタンなどの混合溶媒などを挙げることができ、還元剤として水素化アルミニウムリチウムなどを用いる場合は、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、  
15 1, 2-ジメトキシエタン、それらの混合溶媒などを挙げることができる。反応温度は通常0℃～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常1時間～1日間である。

#### 工程C

前記一般式(X X X I)で表される化合物を、1)メシルクロリド又はトシルクロリドを用いて、不活性溶媒中、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン、ピリジンなどの塩基の存在下にスルホニル化するか、或いは2)トリフェニルホスフィンおよび四塩化炭素又は四臭化炭素を用いて、不活性溶媒中または無溶媒下にハロゲン化することにより、前記一般式(I V)

20 で表されるベンジル化合物を製造することができる。スルホニル化反応に用いられる溶媒としては、例えば、アセトニトリル、1, 2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン、N, N-ジメチルホルムアミド、塩化メチレン、それらの混合溶媒などを挙げることができ、その反応温度は通常0℃～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常

15 5分間～12時間である。ハロゲン化反応に用いられる溶媒としては、例えば、塩化メチレン、クロロホルム、それらの混合溶媒などを挙げることができ、その反応温度は通常室温～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常30分間～1日間である。

- 5 前記製造方法において保護基を除去する場合は、常法に従い上記の以外の手順にて適宜実施することもできる。

前記製造方法において得られる本発明の前記一般式(I)で表される化合物は、慣用の分離手段である分別再結晶法、クロマトグラフィーを用いた精製法、溶媒抽出法、固相抽出法等により単離精製することができる。

- 10 本発明の前記一般式(I)で表されるピラゾール誘導体は、常法により、その薬理学的に許容される塩とすることができる。このような塩としては、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などの鉱酸との酸付加塩、ギ酸、酢酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、プロピオン酸、クエン酸、コハク酸、酒石酸、フマル酸、酪酸、シュウ酸、マ  
15 ロン酸、マレイン酸、乳酸、リンゴ酸、炭酸、グルタミン酸、アスパラギン酸等の有機酸との酸付加塩、ナトリウム塩、カリウム塩等の無機塩基との塩、N-メチル-D-グルカミン、N, N'-ジベンジルエチレンジアミン、2-アミノエタノール、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン、アルギニン、リジン等の有機塩基との付加塩を挙げることができる。

- 20 本発明の前記一般式(I)で表される化合物には、水やエタノール等の医薬品として許容される溶媒との溶媒和物も含まれる。

- 本発明の前記一般式(I)で表されるピラゾール誘導体およびそのプロドラッグのうち、不飽和結合を有する化合物には、2つの幾何異性体が存在するが、本発明においてはシス(Z)体の化合物またはトランス(E)体の化合物のい  
25 ずれの化合物を使用してもよい。

本発明の前記一般式(I)で表されるピラゾール誘導体およびそのプロドラッグのうち、グルコピラノシルオキシ部分又はガラクトピラノシルオキシ部分を除き不斉炭素原子を有する化合物には、R配置の化合物とS配置の化合物の

2種類の光学異性体が存在するが、本発明においてはいずれの光学異性体を使用してもよく、それらの光学異性体の混合物であっても構わない。

本発明の前記一般式 (I) で表される化合物のプロドラッグは、相当するハロゲン化物等のプロドラッグ化試薬を用いて、常法により、前記一般式 (I) で表される化合物における水酸基、アミノ基および環状アミノ基（ピラゾール環、ピペラジン環等）から選択される1以上の任意の基に、常法に従い適宜プロドラッグを構成する基を導入した後、所望に応じ、適宜常法に従い単離精製することにより製造することができる。水酸基やアミノ基において使用されるプロドラッグを構成する基としては、例えば、 $C_{2-7}$ アシル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ（ $C_{2-7}$ アシル）基、 $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル（ $C_{2-7}$ アシル）基、 $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル基、アリール（ $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル）基、 $C_{1-6}$ アルコキシ（ $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル）基等を挙げることができ、環状アミノ基において使用されるプロドラッグを構成する基としては、例えば、 $C_{2-7}$ アシル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ（ $C_{2-7}$ アシル）基、 $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル（ $C_{2-7}$ アシル）基、 $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル基、アリール（ $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル）基、 $C_{1-6}$ アルコキシ（ $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル）基、（ $C_{2-7}$ アシルオキシ）メチル基、1-（ $C_{2-7}$ アシルオキシ）エチル基、（ $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル）オキシメチル基、1-〔（ $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル）オキシ〕エチル基、（ $C_{3-7}$ シクロアルキル）オキシカルボニルオキシメチル基、1-〔（ $C_{3-7}$ シクロアルキル）オキシカルボニルオキシ〕エチル基等を挙げることができる。 $C_{1-6}$ アルコキシ（ $C_{2-7}$ アシル）基とは、前記 $C_{1-6}$ アルコキシ基で置換された前記 $C_{2-7}$ アシル基をいい、 $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル（ $C_{2-7}$ アシル）基とは、前記 $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル基で置換された前記 $C_{2-7}$ アシル基をいい、 $C_{1-6}$ アルコキシ（ $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル）基とは、前記 $C_{1-6}$ アルコキシ基で置換された前記 $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル基をいい、（ $C_{2-7}$ アシルオキシ）メチル基とは、前記 $C_{2-7}$ アシル基でO-置換されたヒドロキシメチル基をいい、1-（ $C_{2-7}$ アシルオキシ）エチル基とは、前記 $C_{2-7}$ アシル基でO-置換された1-ヒドロキシエチル基をいい、（ $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル）オキシメチル基とは、前記 $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル基でO-置換さ

- れたヒドロキシメチル基をいい、1-[(C<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル)オキシ]エチル基とは、前記C<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル基でO-置換された1-ヒドロキシエチル基をいう。また、(C<sub>3-7</sub>シクロアルキル)オキシカルボニル基とは、前記C<sub>3-7</sub>シクロアルキル基を有する環状アルコキシカルボニル基をいい、(C<sub>3-7</sub>シクロアルキル)オキシカルボニルオキシメチル基とは、上記(C<sub>3-7</sub>シクロアルキル)オキシカルボニル基でO-置換されたヒドロキシメチル基をいい、1-[(C<sub>3-7</sub>シクロアルキル)オキシカルボニルオキシ]エチル基とは、上記(C<sub>3-7</sub>シクロアルキル)オキシカルボニル基でO-置換された1-ヒドロキシエチル基をいう。更には、プロドラッグを構成する基として、グルコピラノシル基又はガラクトピラノシル基を挙げることができ、例えば、グルコピラノシルオキシ基又はガラクトピラノシルオキシ基の4位又は6位の水酸基に導入するのが好ましく、グルコピラノシルオキシ基の4位又は6位の水酸基に導入するのが更に好ましい。
- 5
- 10

- 本発明の前記一般式(I)で表されるピラゾール誘導体は、例えば、下記ヒトSGLT1活性阻害作用確認試験において、強力なヒトSGLT1活性阻害作用を示し、またラットを用いた血糖値上昇抑制作用確認試験において、薬効用量で何ら異常所見を観察せず、優れた血糖値の上昇抑制作用を発揮した。このように、本発明の前記一般式(I)で表されるピラゾール誘導体は、安全性が高い化合物であり、また小腸において優れたSGLT1活性阻害作用を発現し、グルコースやガラクトースの吸収を阻害又は遅延させることにより、血糖値の上昇を顕著に抑制し、及び/又は血中ガラクトース値を低下させることができる。それ故、本発明の前記一般式(I)で表されるピラゾール誘導体、その薬理学的に許容される塩及びそれらのプロドラッグを有効成分として含有する医薬組成物は、食後高血糖抑制剤、耐糖能異常(IGT)者または空腹時血糖異常(IFG)者の糖尿病への移行阻止剤、並びに小腸におけるSGLT1活性に関連する、例えば、糖尿病、耐糖能異常、空腹時血糖異常、糖尿病性合併症(例えば、網膜症、神経障害、腎症、潰瘍、大血管症)、肥満症、高インスリン血症、高脂質血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂
- 15
- 20
- 25

質代謝異常、アテローム性動脈硬化症、高血圧、うっ血性心不全、浮腫、高尿酸血症、痛風等の高血糖症に起因する疾患の予防または治療剤、更にはガラクトース血症等の血中ガラクトース値の上昇に起因する疾患の予防または治療剤として極めて有用である。

- 5      また、本発明の化合物は、SGLT1 活性阻害薬以外の少なくとも1種の薬剤と適宜組み合わせ使用することもできる。本発明の化合物と組み合わせ使用できる薬剤としては、例えば、インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ビグアナイド薬、インスリン分泌促進薬、SGLT2 活性阻害薬、インスリン又はインスリン類縁体、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体
- 10   キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼII 阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼIV 阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ-1B 阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース-6-ホスファターゼ阻害薬、フルクトース-ビスホスファターゼ阻害薬、ピルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、D-カイロイノシトール(D-chiroinositol)、
- 15   グリコゲン合成酵素キナーゼ-3 阻害薬、グルカゴン様ペプチド-1、グルカゴン様ペプチド-1 類縁体、グルカゴン様ペプチド-1 アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体、アミリンアゴニスト、アルドース還元酵素阻害薬、終末糖化産物(advanced glycation endproducts) 生成阻害薬、プロテインキナーゼC 阻害薬、 $\gamma$ -アミノ酪酸受容体アンタゴニスト、
- 20   ナトリウムチャンネルアンタゴニスト、転写因子NF- $\kappa$ B 阻害薬、脂質過酸化酵素阻害薬、N-アセチル化- $\alpha$ -リンクト-アシッド-ジペプチダーゼ(N-acetylated- $\alpha$ -linked-acid-dipeptidase) 阻害薬、インスリン様成長因子-I、血小板由来成長因子(PDGF)、血小板由来成長因子(PDGF) 類縁体(例えば、PDGF-AA、
- 25   PDGF-BB、PDGF-AB)、上皮増殖因子(EGF)、神経成長因子、カルニチン誘導体、ウリジン、5-ヒドロキシ-1-メチルヒダントイン、EGB-761、ビモクロモル(bimocromol)、スロデキシド(sulodexide)、Y-128、止瀉薬、瀉下薬、ヒドロキシメチルグルタ

- リルコエンザイムA還元酵素阻害薬、フィブラート系化合物、 $\beta_3$ -アドレナリン受容体アゴニスト、アシルコエンザイムA：コレステロールアシル基転移酵素阻害薬、プロブコール、甲状腺ホルモン受容体アゴニスト、コレステロール吸収阻害薬、リパーゼ阻害薬、ミクロソームトリグリセリドトランスファープ
- 5   ロテイン阻害薬、リポキシゲナーゼ阻害薬、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ阻害薬、スクアレン合成酵素阻害薬、低比重リポ蛋白受容体増強薬、ニコチン酸誘導体、胆汁酸吸着薬、ナトリウム共役胆汁酸トランスポーター阻害薬、コレステロールエステル転送タンパク阻害薬、食欲抑制薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、中性エンドペプチダーゼ阻害薬、アンジオテンシンI
- 10   I受容体拮抗薬、エンドセリン変換酵素阻害薬、エンドセリン受容体アンタゴニスト、利尿薬、カルシウム拮抗薬、血管拡張性降圧薬、交換神経遮断薬、中枢性降圧薬、 $\alpha_2$ -アドレナリン受容体アゴニスト、抗血小板薬、尿酸生成阻害薬、尿酸排泄促進薬、尿アルカリ化薬等を挙げることができる。

- 本発明の化合物と上記の薬剤を1種類又はそれ以上組合わせて使用する場合、
- 15   本発明は、単一の製剤としての同時投与、別個の製剤としての同一又は異なる投与経路による同時投与、及び別個の製剤としての同一又は異なる投与経路による間隔をずらした投与のいずれの投与形態を含み、本発明の化合物と上記の薬剤を組合わせてなる医薬とは、上記の如く単一製剤としての投与形態や別個の製剤を組み合わせた投与形態を含む。

- 20   本発明の化合物は、1種類又はそれ以上の上記薬剤と適宜組合わせて使用することにより、上記疾患の予防又は治療上相加効果以上の有利な効果を得ることができる。または、同様に、単独に使用する場合に比較してその使用量を減少させたり、或いは併用するSGLT1活性阻害薬以外の薬剤の副作用を回避又は軽減させることができる。

- 25   組合わせて使用される薬剤の具体的な化合物や処置すべき好適な疾患について下記の通り例示するが、本発明の内容はこれらに限定されるものではなく、具体的な化合物においてはそのフリー体、及びその又は他の薬理学的に許容される塩を含む。



- インスリン感受性増強薬としては、トログリタゾン、塩酸ピオグリタゾン、マレイン酸ロシグリタゾン、ダルグリタゾンナトリウム、GI-262570、イサグリタゾン (isagliitazone)、LG-100641、NC-2100、T-174、DRF-2189、CLX-0921、CS-011、
- 5 GW-1929、シグリタゾン、エングリタゾンナトリウム、NIP-221等のペルオキシソーム増殖薬活性化受容体 $\gamma$ アゴニスト、GW-9578、BM-170744等のペルオキシソーム増殖薬活性化受容体 $\alpha$ アゴニスト、GW-409544、KRP-297、NN-622、CLX-0940、LR-90、SB-219994、DRF-4158、DRF-MDX8等のペル
- 10 オキシソーム増殖薬活性化受容体 $\alpha/\gamma$ アゴニスト、ALRT-268、AGN-4204、MX-6054、AGN-194204、LG-100754、ベキサロテン (bexarotene) 等のレチノイドX受容体アゴニスト、及びレグリキサン、ONO-5816、MBX-102、CRE-1625、FK-614、CLX-0901、CRE-1633、NN-2344、BM-
- 15 -13125、BM-501050、HQL-975、CLX-0900、MBX-668、MBX-675、S-15261、GW-544、AZ-242、LY-510929、AR-H049020、GW-501516等のその他のインスリン感受性増強薬が挙げられる。インスリン感受性増強薬は、特に
- 20 には糖尿病、耐糖能異常、糖尿病性合併症、肥満症、高インスリン血症、高脂質血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質代謝異常、アテローム性動脈硬化症の処置に好ましく、また抹消におけるインスリン刺激伝達機構の異常を改善することにより、血中グルコースの組織への取り込みを亢進し血糖値を低下させることから、糖尿病、耐糖能異常、高インスリン血症の処置に更に好ましい。
- 25 糖吸収阻害薬としては、アカルボース、ボグリボース、ミグリトール、CKD-711、エミグリテート、MDL-25, 637、カミグリボース、MDL-73, 945等の $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬、AZM-127等の $\alpha$ -アミラーゼ阻害薬等のSGLT1活性阻害薬以外の化合物が挙げられる。糖吸収

阻害剤は、特に糖尿病、耐糖能異常、糖尿病性合併症、肥満症、高インスリン血症の処置に好ましく、また食物中に含まれる炭水化物の消化管における酵素消化を阻害し、体内へのグルコースの吸収を遅延または阻害することから、耐糖能異常の処置に更に好ましい。

- 5      ビグアナイド薬としては、フェンホルミン、塩酸ブホルミン、塩酸メトホルミン等が挙げられる。ビグアナイド剤は、特に糖尿病、耐糖能異常、糖尿病性合併症、高インスリン血症の処置に好ましく、また肝臓における糖新生抑制作用や組織での嫌氣的解糖促進作用あるいは抹消におけるインスリン抵抗性改善作用などにより、血糖値を低下させることから、糖尿病、耐糖能異常、高インスリン血症の処置に更に好ましい。

- 10      インスリン分泌促進薬としては、トルブタミド、クロルプロパミド、トラザミド、アセトヘキサミド、グリクロピラミド、グリブリド(グリベンクラミド)、グリクラジド、1-ブチル-3-メタニリルウレア、カルブタミド、グリボルヌリド、グリピジド、グリキドン、グリソキセピド、グリブチアゾール、グリブゾール、グリヘキサミド、グリミジンナトリウム、グリピナミド、フェンブタミド、トルシクラミド、グリメピリド、ナテグリニド、ミチグリニドカルシウム水和物、レパグリニド等が挙げられ、またRO-28-1675等のグルコキナーゼ活性化薬も含まれる。インスリン分泌促進薬は、特に糖尿病、耐糖能異常、糖尿病性合併症の処置に好ましく、また膵臓β細胞に作用しインスリン分泌を増加させることにより血糖値を低下させることから、糖尿病、耐糖能異常の処置に更に好ましい。

- 25      SGLT2活性阻害薬としては、T-1095を始め、特開平10-237089号公報、特開2001-288178号公報、WO01/16147公報、WO01/27128公報、WO01/68660公報、WO01/74834公報、WO01/74835公報、WO02/28872公報、WO02/36602公報、WO02/44192公報、WO02/053573公報等記載の化合物等が挙げられる。SGLT2活性阻害薬は、特に糖尿病、耐糖能異常、糖尿病性合併症、肥満症、高インスリン血症の処置に好ましく、

また腎臓の尿細管におけるグルコースの再吸収を抑制することにより血糖値を低下させることから、糖尿病、耐糖能異常、肥満症、高インスリン血症の処置に更に好ましい。

インスリン又はインスリン類縁体としては、ヒトインスリン、動物由来のインスリン、ヒト又は動物由来のインスリン類縁体が挙げられる。これらの薬剤は、特に糖尿病、耐糖能異常、糖尿病性合併症の処置に好ましく、糖尿病、耐糖能異常の処置に更に好ましい。

グルカゴン受容体アンタゴニストとしては、BAY-27-9955、NNC-92-1687等が挙げられ、インスリン受容体キナーゼ刺激薬としては、TER-17411、L-783281、KRX-613等が挙げられ、トリペプチジルペプチダーゼII阻害薬としては、UCL-1397等が挙げられ、ジペプチジルペプチダーゼIV阻害薬としては、NVP-DPP728A、TSL-225、P-32/98等が挙げられ、プロテインチロシンホスファターゼ-1B阻害薬としては、PTP-112、OC-86839、PNU-177496等が挙げられ、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬としては、NN-4201、CP-368296等が挙げられ、フルクトース-ビスホスファターゼ阻害薬としては、R-132917等が挙げられ、ピルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬としては、AZD-7545等が挙げられ、肝糖新生阻害薬としては、FR-225659等が挙げられ、グルカゴン様ペプチド-1類縁体としては、エキセンジン-4 (exendin-4)、CJC-1131等が挙げられ、グルカゴン様ペプチド-1アゴニストとしては、AZM-134、LY-315902が挙げられ、アミリン、アミリン類縁体またはアミリンアゴニストとしては、酢酸プラムリンチド等が挙げられる。これらの薬剤、グルコース-6-ホスファターゼ阻害薬、D-カイロイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼ-3阻害薬及びグルカゴン様ペプチド-1は、特に糖尿病、耐糖能異常、糖尿病性合併症、高インスリン血症の処置に好ましく、糖尿病、耐糖能異常の処置に更に好ましい。

アルドース還元酵素阻害薬としては、ガモレン酸アスコルビル、トルレスタ

ット、エパルレスタット、ADN-138、BAL-ARI8、ZD-552  
2、ADN-311、GP-1447、IDD-598、フィダレスタット、  
ソルビニール、ポナルレスタット (ponalrestat)、リサレスタッ  
ト (risarestat)、ゼナレスタット (zenarestat)、ミ  
5 ナルレスタット (minalrestat)、メトソルビニール、AL-15  
67、イミレスタット (imirestat)、M-16209、TAT、A  
D-5467、ゾボルレスタット、AS-3201、NZ-314、SG-2  
10、JTT-811、リンドルレスタット (lindolrestat) が  
挙げられる。アルドース還元酵素阻害薬は、糖尿病性合併症組織において認め  
10 られる持続的高血糖状態におけるポリオール代謝経路の亢進により過剰に蓄積  
される細胞内ソルビトールをアルドース還元酵素を阻害することにより低下さ  
せることから、特に糖尿病性合併症の処置に好ましい。

終末糖化産物生成阻害薬としては、ピリドキサミン、OPB-9195、A  
LT-946、ALT-711、塩酸ピマゲジン等が挙げられる。終末糖化産  
15 物生成阻害薬は、糖尿病状態における持続的高血糖により亢進される終末糖化  
産物生成を阻害することにより細胞障害を軽減させるため、特に糖尿病性合  
併症の処置に好ましい。

プロテインキナーゼC阻害薬としては、LY-333531、ミドスタウリ  
ン等が挙げられる。プロテインキナーゼC阻害薬は、糖尿病状態における持続  
20 的高血糖により認められるプロテインキナーゼC活性の亢進を抑制するため、  
特に糖尿病性合併症の処置に好ましい。

$\gamma$ -アミノ酪酸受容体アンタゴニストとしては、トピラマート等が挙げられ、  
ナトリウムチャンネルアンタゴニストとしては、塩酸メキシレチン、オクスカ  
ルバゼピン等が挙げられ、転写因子NF- $\kappa$ B阻害薬としては、デクスリポタ  
ム (dexlipotam) 等が挙げられ、脂質過酸化酵素阻害薬としては、  
25 メシル酸チリラザド等が挙げられ、N-アセチル化- $\alpha$ -リンクト-アシッド  
-ジペプチダーゼ阻害薬としては、GPI-5693等が挙げられ、カルニチ  
ン誘導体としては、カルニチン、塩酸レバセカルニン、塩化レボカルニチン、

レボカルニチン、ST-261等が挙げられる。これらの薬剤、インスリン様成長因子-I、血小板由来成長因子、血小板由来成長因子類縁体、上皮増殖因子、神経成長因子、ウリジン、5-ヒドロキシ-1-メチルヒダントイン、EGB-761、ピモクロモル、スロデキシド及びY-128は、特に糖尿病性合併症の処置に好ましい。

止瀉薬または瀉下薬としては、ポリカルボフィルカルシウム、タンニン酸アルブミン、次硝酸ピスマス等が挙げられる。これらの薬剤は、特に糖尿病等に伴う下痢、便秘等の処置に好ましい。

ヒドロキシメチルグルタリルコエンザイムA還元酵素阻害薬としては、セリ  
10 バスタチンナトリウム、プラバスタチンナトリウム、ロバスタチン (lovastatin)、シンバスタチン、フルバスタチンナトリウム、アトルバスタチンカルシウム水和物、SC-45355、SQ-33600、CP-83101、BB-476、L-669262、S-2468、DMP-565、U-20685、BAY-x-2678、BAY-10-2987、ピタバスタチンカルシウム、ロスバスタチンカルシウム、コレストロン (colestolone)、ダルバスタチン (dalvastatin)、アシテメート、メバスタチン、クリルバスタチン (crlvastatin)、BMS-180431、BMV-21950、グレンバスタチン、カルバスタチン、BMV-22089、ベルバスタチン (bervastatin) 等が挙げられる。  
15 ヒドロキシメチルグルタリルコエンザイムA還元酵素阻害薬は、特に高脂質血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質代謝異常、アテローム性動脈硬化症の処置に好ましく、またヒドロキシメチルグルタリルコエンザイムA還元酵素を阻害することにより血中コレステロールを低下させることから、高脂質血症、高コレステロール血症、アテローム性動脈硬化症の処置に  
20 更に好ましい。

フィブラート系化合物としては、ベザフィブラート、ベクロブラート、ビニフィブラート、シプロフィブラート、クリノフィブラート、クロフィブラート、クロフィブラートアルミニウム、クロフィブリン酸、エトフィブラート、フェ

ノフィブラート、ゲムフィプロジル、ニコフィブラート、ピリフィブラート、ロニフィブラート、シムフィブラート、テオフィブラート、AHL-157等が挙げられる。フィブラート系化合物は、特に高インスリン血症、高脂質血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質代謝異常、アテローム性動脈硬化症の処置に好ましく、また肝臓におけるリポ蛋白リパーゼの活性化や脂肪酸酸化亢進により血中トリグリセリドを低下させることから、高脂質血症、高トリグリセリド血症、アテローム性動脈硬化症の処置に更に好ましい。

$\beta_3$ -アドレナリン受容体アゴニストとしては、BRL-28410、SR-58611A、ICI-198157、ZD-2079、BMS-19444  
9、BRL-37344、CP-331679、CP-114271、L-750355、BMS-187413、SR-59062A、BMS-210285、LY-377604、SWR-0342SA、AZ-40140、SB-226552、D-7114、BRL-35135、FR-149175、BRL-26830A、CL-316243、AJ-9677、GW-427  
15 353、N-5984、GW-2696、YM178等が挙げられる。 $\beta_3$ -アドレナリン受容体アゴニストは、特に肥満症、高インスリン血症、高脂質血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質代謝異常の処置に好ましく、また脂肪における $\beta_3$ -アドレナリン受容体を刺激し脂肪酸酸化の亢進によりエネルギーを消費させることから、肥満症、高インスリン血症の処置に  
20 更に好ましい。

アシルコエンザイムA：コレステロールアシル基転移酵素阻害薬としては、NTE-122、MCC-147、PD-132301-2、DUP-129、U-73482、U-76807、RP-70676、P-06139、CP-113818、RP-73163、FR-129169、FY-038、E  
25 AB-309、KY-455、LS-3115、FR-145237、T-2591、J-104127、R-755、FCE-28654、YIC-C8-434、アバシミブ (avasimibe)、CI-976、RP-64477、F-1394、エルダシミブ (eldacimibe)、CS-505、

CL-283546、YM-17E、レシミビデ (lecimibide)、  
447C88、YM-750、E-5324、KW-3033、HL-004、  
エフルシミブ (eflucimibe) 等が挙げられる。アシルコエンザイム  
A：コレステロールアシル基転移酵素阻害薬は、特に高脂質血症、高コレス  
5 テロール血症、高トリグリセリド血症、脂質代謝異常の処置に好ましく、また  
アシルコエンザイムA：コレステロールアシル基転移酵素を阻害することによ  
り血中コレステロールを低下させることから、高脂質血症、高コレステロール  
血症の処置に更に好ましい。

甲状腺ホルモン受容体アゴニストとしては、リオチロニンナトリウム、レボ  
10 チロキシナトリウム、KB-2611等が挙げられ、コレステロール吸収阻  
害薬としては、エゼチミブ、SCH-48461等が挙げられ、リパーゼ阻害  
薬としては、オルリスタット、ATL-962、AZM-131、RED-1  
03004等が挙げられ、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ阻害薬  
としては、エトモキシル等が挙げられ、スクアレン合成酵素阻害薬としては、  
15 SDZ-268-198、BMS-188494、A-87049、RPR-  
101821、ZD-9720、RPR-107393、ER-27856等  
が挙げられ、ニコチン酸誘導体としては、ニコチン酸、ニコチン酸アミド、ニ  
コモール、ニセリトロール、アシピモクス、ニコランジル等が挙げられ、胆汁  
酸吸着薬としては、コレスチラミン、コレスチラン、塩酸コレセベラム、GT  
20 -102-279等が挙げられ、ナトリウム共役胆汁酸トランスポーター阻害  
薬としては、264W94、S-8921、SD-5613等が挙げられ、コ  
レステロールエステル転送タンパク阻害薬としては、PNU-107368E、  
SC-795、JTT-705、CP-529414等が挙げられる。これら  
の薬剤、プロブコール、ミクロソームトリグリセリドトランスファープロテイン  
25 ン阻害薬、リポキシゲナーゼ阻害薬及び低比重リポ蛋白受容体増強薬は、特に  
高脂質血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質代謝異常  
の処置に好ましい。

食欲抑制薬としては、モノアミン再吸収阻害薬、セロトニン再吸収阻害薬、

- セロトニン放出刺激薬、セロトニンアゴニスト（特に  $5HT_{2c}$ -アゴニスト）、ノルアドレナリン再吸収阻害薬、ノルアドレナリン放出刺激薬、 $\alpha_1$ -アドレナリン受容体アゴニスト、 $\beta_2$ -アドレナリン受容体アゴニスト、ドーパミンアゴニスト、カンナビノイド受容体アンタゴニスト、 $\gamma$ -アミノ酪酸受容体アンタゴニスト、 $H_3$ -ヒスタミンアンタゴニスト、 $L$ -ヒスチジン、レプチン、レプチン類縁体、レプチン受容体アゴニスト、メラノコルチン受容体アゴニスト（特に  $MC3-R$  アゴニスト、 $MC4-R$  アゴニスト）、 $\alpha$ -メラニン細胞刺激ホルモン、コカイン-アンドアンフェタミン-レギュレーテドトランスクリプト、マホガニータンパク、エンテロスタチンアゴニスト、カルシトニン、カルシトニン遺伝子関連ペプチド、ボンベシン、コレシストキニンアゴニスト（特に  $CK-A$  アゴニスト）、コルチコトロピン放出ホルモン、コルチコトロピン放出ホルモン類縁体、コルチコトロピン放出ホルモンアゴニスト、ウロコルチン、ソマトスタチン、ソマトスタチン類縁体、ソマトスタチン受容体アゴニスト、下垂体アデニレートシクラーゼ活性化ペプチド、脳由来神経成長因子、シリアリーニュートロピックファクター、サイロトロピン放出ホルモン、ニューロテンシン、ソーバジン、ニューロペプチドYアンタゴニスト、オピオイドペプチドアンタゴニスト、ガラニンアンタゴニスト、メラニン-コンセントレイティングホルモン受容体アンタゴニスト、アグーチ関連蛋白阻害薬、オレキシン受容体アンタゴニスト等が挙げられる。具体的には、モノアミン再吸収阻害薬としては、マジンドール等が挙げられ、セロトニン再吸収阻害薬としては、塩酸デクスフェンフルラミン、フェンフルラミン、塩酸シブトラミン、マレイン酸フルボキサミン、塩酸セルトラリン等が挙げられ、セロトニンアゴニストとしては、イノトリプタン、(+)-ノルフェンフルラミン等が挙げられ、ノルアドレナリン再吸収阻害薬としては、ブプロピオン、GW-320659等が挙げられ、ノルアドレナリン放出刺激薬としては、ロリプラム、YM-992等が挙げられ、 $\beta_2$ -アドレナリン受容体アゴニストとしては、アンフェタミン、デキストロアンフェタミン、フェンテルミン、ベンズフェタミン、メタアンフェタミン、フェンジメトラジン、フェンメトラジン、ジエチルプロピオン、フェ



ニルプロパノールアミン、クロベンゾレックス等が挙げられ、ドーパミンアゴ  
ニストとしては、ER-230、ドブレキシン、メシル酸プロモクリプチンが  
挙げられ、カンナビノイド受容体アンタゴニストとしては、リモナバント等が  
挙げられ、 $\gamma$ -アミノ酪酸受容体アンタゴニストとしては、トピラマート等が  
5 挙げられ、 $H_3$ -ヒスタミンアンタゴニストとしてはGT-2394等が挙げら  
れ、レプチン、レプチン類縁体またはレプチン受容体アゴニストとしては、L  
Y-355101等が挙げられ、コレシストキニンアゴニスト（特にCCK-  
Aアゴニスト）としては、SR-146131、SSR-125180、BP  
-3.200、A-71623、FPL-15849、GI-248573、  
10 GW-7178、GI-181771、GW-7854、A-71378等が  
挙げられ、ニューロペプチドYアンタゴニストとしては、SR-120819  
-A、PD-160170、NGD-95-1、BIBP-3226、122  
9-U-91、CGP-71683、BIBO-3304、CP-67190  
6-01、J-115814等が挙げられる。食欲抑制薬は、特には糖尿病、  
15 耐糖能異常、糖尿病性合併症、肥満症、高脂血症、高コレステロール血症、高  
トリグリセリド血症、脂質代謝異常、アテローム性動脈硬化症、高血圧、うっ  
血性心不全、浮腫、高尿酸血症、痛風の処置に好ましく、また中枢の食欲調節  
系における脳内モノアミンや生理活性ペプチドの作用を促進あるいは阻害する  
ことによって食欲を抑制し、摂取エネルギーを減少させることから、肥満症の  
20 処置に更に好ましい。

アンジオテンシン変換酵素阻害薬としては、カプトプリル、マレイン酸エナ  
ラプリル、アラセプリル、塩酸デラプリル、ラミプリル、リシノプリル、塩酸  
イミダプリル、塩酸ペナゼプリル、セロナプリル水和物、シラザプリル、フ  
ォシノプリルナトリウム、ペリンドプリルエルブミン、モベルチプリルカルシ  
25 ウム、塩酸キナプリル、塩酸スピラプリル、塩酸テモカプリル、トランドラプ  
リル、ゾフェノプリルカルシウム、塩酸モエキシプリル(moexipril)、  
レンチアプリル等が挙げられる。アンジオテンシン変換酵素阻害薬は、特には  
糖尿病性合併症、高血圧の処置に好ましい。

中性エンドペプチダーゼ阻害薬としては、オマパトリラート、MDL-100240、ファシドトリル (fasidotril)、サムパトリラート、GW-660511X、ミキサンプリル (mixanpril)、SA-7060、E-4030、SLV-306、エカドトリル等が挙げられる。中性エンドペプチダーゼ阻害薬は、特に糖尿病性合併症、高血圧の処置に好ましい。

アンジオテンシンII受容体拮抗薬としては、カンデサルタンシレキセチル、カンデサルタンシレキセチル/ヒドロクロチアジド、ロサルタンカリウム、メシル酸エプロサルタン、バルサルタン、テルミサルタン、イルベサルタン、EXP-3174、L-158809、EXP-3312、オルメサルタン、タソサルタン、KT-3-671、GA-0113、RU-64276、EMD-90423、BR-9701等が挙げられる。アンジオテンシンII受容体拮抗薬は、特に糖尿病性合併症、高血圧の処置に好ましい。

エンドセリン変換酵素阻害薬としては、CGS-31447、CGS-35066、SM-19712等が挙げられ、エンドセリン受容体アンタゴニストとしては、L-749805、TBC-3214、BMS-182874、BQ-610、TA-0201、SB-215355、PD-180988、シタクセンタンナトリウム (sitaxsentan)、BMS-193884、ダルセンタン (darusentan)、TBC-3711、ボセンタン、テゾセンタンナトリウム (tezosentan)、J-104132、YM-598、S-0139、SB-234551、RPR-118031A、ATZ-1993、RO-61-1790、ABT-546、エンラセンタン、BMS-207940等が挙げられる。これらの薬剤は、特に糖尿病性合併症、高血圧の処置に好ましく、高血圧の処置に更に好ましい。

利尿薬としては、クロルタリドン、メトラゾン、シクロベンチアジド、トリクロルメチアジド、ヒドロクロチアジド、ヒドロフルメチアジド、ベンチルヒドロクロチアジド、ペンフルチジド、メチクロチアジド、インダパミド、トリパミド、メフルシド、アゾセミド、エタクリン酸、トラセミド、ピレタニド、フロセミド、ブメタニド、メチ克蘭、カンレノ酸カリウム、スピロノラ

クトン、トリウムテレン、アミノフィリン、塩酸シクレタニン、LLU- $\alpha$ 、  
PNU-80873A、イソソルビド、D-マンニトール、D-ソルビトール、  
フルクトース、グリセリン、アセトゾラミド、メタゾラミド、FR-1795  
44、OPC-31260、リキシバプタン (lixivaptan)、塩酸  
5 コニバプタンが挙げられる。利尿薬は、特に糖尿病性合併症、高血圧、うっ  
血性心不全、浮腫の処置に好ましく、また尿排泄量を増加させることにより血  
圧を低下させたり、浮腫を改善するため、高血圧、うっ血性心不全、浮腫の処  
置に更に好ましい。

カルシウム拮抗薬としては、アラニジピン、塩酸エホニジピン、塩酸ニカル  
10 ジピン、塩酸バルニジピン、塩酸ベニジピン、塩酸マニジピン、シルニジピン、  
ニソルジピン、ニトレンジピン、ニフェジピン、ニルバジピン、フェロジピン、  
ベシル酸アムロジピン、プラニジピン、塩酸レルカニジピン、イスラジピン、  
エルゴジピン、アゼルニジピン、ラシジピン、塩酸バタニジピン、レミルジピ  
ン、塩酸ジルチアゼム、マレイン酸クレンチアゼム、塩酸ベラパミール、S-  
15 ベラパミール、塩酸ファスジル、塩酸ベプリジル、塩酸ガロバミル等が挙げら  
れ、血管拡張性降圧薬としては、インダパミド、塩酸トドララジン、塩酸ヒド  
ララジン、カドララジン、ブドララジン等が挙げられ、交換神経遮断薬として  
は、塩酸アモスラロール、塩酸テラゾシン、塩酸ブナゾシン、塩酸プラゾシン、  
メシル酸ドキサゾシン、塩酸プロプラノロール、アテノロール、酒石酸メトプ  
20 ロロール、カルベジロール、ニプラジロール、塩酸セリプロロール、ネビボロ  
ール、塩酸ベタキソロール、ピンドロール、塩酸タータトロール、塩酸ベバン  
トロール、マレイン酸チモロール、塩酸カルテオロール、フマル酸ピソプロロ  
ール、マロン酸ボピンドロール、ニプラジロール、硫酸ペンブトロール、塩酸  
アセプトロール、塩酸チリソロール、ナドロール、ウラピジル、インドラミン  
25 等が挙げられ、中枢性降圧薬としては、レセルピン等が挙げられ、 $\alpha_2$ -アドレ  
ナリン受容体アゴニストとしては、塩酸クロニジン、メチルドパ、CHF-1  
035、酢酸グアナベンズ、塩酸グアンファシン、モクソニジン (moxon  
idine)、ロフェキシジン (lofexidine)、塩酸タリベキソー

ル等が挙げられる。これらの薬剤は、特に高血圧の処置に好ましい。

抗血小板薬としては、塩酸チクロピジン、ジピリダモール、シロスタゾール、イコサペント酸エチル、塩酸サルボグレラート、塩酸ジラゼプ、トラピジル、ベラプロストナトリウム、アスピリン等が挙げられる。抗血小板薬は、特に

- 5 アテローム性動脈硬化症、うっ血性心不全の処置に好ましい。

尿酸生成阻害薬としては、アロプリノール、オキシプリノール等が挙げられ、尿酸排泄促進薬としては、ベンズプロマロン、プロベネシド等が挙げられ、尿アルカリ化薬としては、炭酸水素ナトリウム、クエン酸カリウム、クエン酸ナトリウム等が挙げられる。これらの薬剤は、特に高尿酸血症、痛風の処置に

- 10 好ましい。

例えば、SGLT1 活性阻害薬以外の薬剤と組合わせて使用する場合、糖尿病の処置においては、インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ビッグアニド薬、インスリン分泌促進薬、SGLT2 活性阻害薬、インスリン又はインスリン類縁体、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激

15 薬、トリペプチジルペプチダーゼII 阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼIV 阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ1B 阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース6-ホスファターゼ阻害薬、フルクトースビスホスファターゼ阻害薬、ビルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、D-カイロイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼ3 阻害薬、グル

20 カゴン様ペプチド1、グルカゴン様ペプチド1 類縁体、グルカゴン様ペプチド1 アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体、アミリンアゴニストおよび食欲抑制薬からなる群より選択される少なくとも1種の薬剤と組合わせるのが好ましく、インスリン感受性増強薬、ビッグアニド薬、インスリン分泌促進薬、SGLT2 活性阻害薬、インスリン又はインスリン類縁体、グルカゴン受容体

25 アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼII 阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼIV 阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ1B 阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース6-ホスファターゼ阻害薬、フルクトースビスホスファターゼ阻害薬、ピ

- ルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、D-カイロイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼ-3阻害薬、グルカゴン様ペプチド-1、グルカゴン様ペプチド-1類縁体、グルカゴン様ペプチド-1アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体およびアミリンアゴニストからなる群より選択される少なくとも
- 5 も1種の薬剤と組合わせるのが更に好ましく、インスリン感受性増強薬、ビッグアニド薬、インスリン分泌促進薬、SGLT2活性阻害薬およびインスリン又はインスリン類縁体からなる群より選択される少なくとも1種の薬剤と組合わせるのが最も好ましい。同様に、糖尿病性合併症の処置においては、インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ビッグアニド薬、インスリン分泌促進薬、
- 10 SGLT2活性阻害薬、インスリン又はインスリン類縁体、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼII阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼIV阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ-1B阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース-6-ホスファターゼ阻害薬、フルクトース-ビスホスファターゼ阻害薬、ピ
- 15 ルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、D-カイロイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼ-3阻害薬、グルカゴン様ペプチド-1、グルカゴン様ペプチド-1類縁体、グルカゴン様ペプチド-1アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体、アミリンアゴニスト、アルドース還元酵素阻害薬、終末糖化産物生成阻害薬、プロテインキナーゼC阻害薬、 $\gamma$ -アミノ酪酸受容体アンタ
- 20 ゴニスト、ナトリウムチャンネルアンタゴニスト、転写因子NF- $\kappa$ B阻害薬、脂質過酸化酵素阻害薬、N-アセチル化- $\alpha$ -リンクト-アシッド-ジペプチダーゼ阻害薬、インスリン様成長因子-I、血小板由来成長因子、血小板由来成長因子類縁体、上皮増殖因子、神経成長因子、カルニチン誘導体、ウリジン、5-ヒドロキシ-1-メチルヒダントイン、EGB-761、ピモクロモル、
- 25 スロデキシド、Y-128、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、中性エンドペプチダーゼ阻害薬、アンジオテンシンII受容体拮抗薬、エンドセリン変換酵素阻害薬、エンドセリン受容体アンタゴニストおよび利尿薬からなる群より選択される少なくとも1種の薬剤と組合わせるのが好ましく、アルドース還元酵

- 素阻害薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、中性エンドペプチダーゼ阻害薬およびアンジオテンシン I I 受容体拮抗薬からなる群より選択される少なくとも 1 種の薬剤と組み合わせるのが更に好ましい。また、肥満症の処置においては、
- 5 進薬、SGLT2 活性阻害薬、インスリン又はインスリン類縁体、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼ I I 阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼ I V 阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ 1 B 阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース 6 - ホスファターゼ阻害薬、フルクトースビスホスファターゼ阻害薬、
- 10 薬、ピルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、D-カイロイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼ 3 阻害薬、グルカゴン様ペプチド 1、グルカゴン様ペプチド 1 類縁体、グルカゴン様ペプチド 1 アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体、アミリンアゴニスト、 $\beta_3$ -アドレナリン受容体アゴニストおよび食欲抑制薬からなる群より選択される少なくとも 1 種の薬剤と組
- 15 み合わせるのが好ましく、SGLT2 活性阻害薬、 $\beta_3$ -アドレナリン受容体アゴニストおよび食欲抑制薬からなる群より選択される少なくとも 1 種の薬剤と組み合わせるのが更に好ましい。

- 本発明の医薬組成物を実際の治療に用いる場合、用法に応じ種々の剤型のものが使用される。このような剤型としては、例えば、散剤、顆粒剤、細粒剤、
- 20 ドライシロップ剤、錠剤、カプセル剤、注射剤、液剤、軟膏剤、座剤、貼付剤などを挙げることができ、経口または非経口的に投与される。また、本発明の医薬組成物には、消化管粘膜付着性製剤等を含む徐放性製剤（例えば、国際公開第 WO 99/10010 号パンフレット、国際公開第 WO 99/26606 号パンフレット、特開 2001-2567 号公報）も含まれる。

- 25 これらの医薬組成物は、その剤型に応じ調剤学上使用される手法により適当な賦形剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤、希釈剤、緩衝剤、等張化剤、防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤、溶解補助剤などの医薬品添加物と適宜混合または希釈・溶解し、常法に従い調剤することにより製造することができる。

また、SGLT1 活性阻害薬以外の薬剤と組合わせて使用する場合は、それぞれの活性成分を同時に或いは別個に上記同様に製剤化することにより製造することができる。

- 本発明の医薬組成物を実際の治療に用いる場合、その有効成分である前記一般式 (I) で表される化合物またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグの投与量は患者の年齢、性別、体重、疾患および治療の程度等により適宜決定されるが、経口投与の場合成人 1 日当たり概ね 0.1 ~ 1000 mg の範囲で、非経口投与の場合は、成人 1 日当たり概ね 0.01 ~ 300 mg の範囲で、一回または数回に分けて適宜投与することができる。また、SGLT1 活性阻害薬以外の薬剤と組合わせて使用する場合、本発明の化合物の投与量は、SGLT1 活性阻害薬以外の薬剤の投与量に応じて減量することができる。

#### 実施例

- 本発明の内容を以下の参考例、実施例および試験例でさらに詳細に説明するが、本発明はその内容に限定されるものではない。

#### 参考例 1

##### (4-ベンジルオキシ-2-メチルフェニル) メタノール

- 4-ブロモ-3-メチルフェノール (10 g) の N, N-ジメチルホルムアミド (50 mL) 溶液に炭酸カリウム (8.87 g) およびベンジルブロミド (6.36 mL) を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物を水中に注ぎ、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去して 4-ベンジルオキシ-1-ブロモ-2-メチルベンゼン (14.6 g) を得た。これをテトラヒドロフラン (200 mL) に溶解し、-78℃アルゴン雰囲気下 n-ブチルリチウム (2.66 mol/L n-ヘキサン溶液、21.7 mL) を加え 10 分間攪拌した。反応混合物に N, N-ジメチルホルムアミド (10.1 mL) を加え、0℃に昇温し 30 分間攪拌した。反応混合物を水中に注ぎ、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を水洗後、

無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去して4-ベンジルオキシ-2-メチルベンズアルデヒドを得た。これをエタノール（100 mL）に溶解し、水素化ホウ素ナトリウム（1.99 g）を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物にメタノールを加えて減圧下濃縮し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：n-ヘキサン／酢酸エチル＝6／1～3／1～1／1）で精製して標記化合物（10.5 g）を得た。

- 10  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:  
 1.37 (1H, t,  $J=5.8\text{Hz}$ ), 2.36 (3H, s), 4.64 (2H, d,  $J=5.8\text{Hz}$ ), 5.06 (2H, s),  
 6.79 (1H, dd,  $J=8.4\text{Hz}$ ,  $2.4\text{Hz}$ ), 6.84 (1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ), 7.23 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ),  
 7.25-7.45 (5H, m)

#### 参考例2

- 15 4-〔(4-ベンジルオキシ-2-メチルフェニル)メチル]-1,2-ジヒドロ-5-イソプロピル-3H-ピラゾール-3-オン

- (4-ベンジルオキシ-2-メチルフェニル)メタノール（10.5 g）のテトラヒドロフラン（80 mL）溶液に氷冷下トリエチルアミン（7.36 mL）およびメタンスルホンクロリド（3.91 mL）を加え、1時間攪拌後、  
 20 不溶物をろ去した。得られたメシル酸（4-ベンジルオキシ-2-メチルフェニル）メチルのテトラヒドロフラン溶液を、水素化ナトリウム（60%、2.11 g）および4-メチル-3-オキソ吉草酸エチル（7.99 g）のテトラヒドロフラン（160 mL）懸濁液に加え、15時間還流した。反応混合物に1 mol/L塩酸を加え、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を水洗し、  
 25 無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をトルエン（30 mL）に溶解した後、ヒドラジン1水和物（6.68 mL）を加え、 $100^\circ\text{C}$ で一晩攪拌した。反応混合物を水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。



残渣をn-ヘキサンで扱い析出した結晶をろ取し、減圧下乾燥して標記化合物  
(12.3 g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm:

1.04 (6H, d,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 2.24 (3H, s), 2.65-2.8 (1H, m), 3.44 (2H, s), 5.02  
5 (2H, s), 6.69 (1H, dd,  $J=8.7\text{Hz}$ ,  $2.4\text{Hz}$ ), 6.75-6.85 (2H, m), 7.25-7.45 (5H,  
m)

### 参考例 3

4-[(4-ベンジルオキシフェニル)メチル]-1,2-ジヒドロ-5-メ  
チル-3H-ピラゾール-3-オン

10 (4-ベンジルオキシ-2-メチルフェニル)メタノールの代わりに(4-  
ベンジルオキシフェニル)メタノールを用い、4-メチル-3-オキソ吉草酸  
エチルの代わりにアセト酢酸メチルを用いて、参考例2と同様の方法で標記化  
合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm:

15 1.99 (3H, s), 3.47 (2H, s), 5.04 (2H, s), 6.8-6.9 (2H, m), 7.0-7.1 (2H,  
m), 7.25-7.45 (5H, m)

### 参考例 4

4-[(4-アミノフェニル)メチル]-1,2-ジヒドロ-5-イソプロピ  
ル-3H-ピラゾール-3-オン

20 4-ニトロベンズアルデヒド(5 g)および4-メチル-3-オキソ吉草酸  
エチル(5.23 g)の2-プロパノール(10 mL)懸濁液に、ピペリジン  
(0.2 mL)および酢酸(0.13 mL)を加え、室温で3日間攪拌した。  
反応混合物を60℃でさらに一晩攪拌した。反応混合物を水中に注ぎ、ジエチ  
ルエーテルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸  
25 マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をメタノール(30 mL)  
に溶解し、10%パラジウム炭素粉末(3 g)を加え、水素雰囲気下室温で二  
日間攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液の溶媒を減圧下留去した。残渣のトルエ  
ン(20 mL)溶液にヒドラジン1水和物(4.93 mL)を加え、90℃で

3時間撹拌した。反応混合物より析出した結晶をろ取し、水およびジエチルエーテルで順次洗浄した。減圧下乾燥して標記化合物（3.03 g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm:

1.06 (6H, d,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 2.75-2.85 (1H, m), 3.39 (2H, s), 4.72 (2H, brs),

5 6.4-6.5 (2H, m), 6.75-6.85 (2H, m)

#### 実施例 1

3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-4-[(4-アミノフェニル)メチル]-5-イソプロピル-1H-ピラゾール

10 4-[(4-アミノフェニル)メチル]-1, 2-ジヒドロ-5-イソプロピル-3H-ピラゾール-3-オン (2 g)、アセトブロモ- $\alpha$ -D-グルコース (3.56 g) およびベンジルトリ(n-ブチル)アンモニウムクロリド (1.35 g) の塩化メチレン (20 mL) 懸濁液に 5 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (5.2 mL) を加え、室温で4時間撹拌した。反応混合物をア

15 ミノプロピルシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル=1/1~1/3~1/5) で精製して標記化合物 (1.06 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.1-1.2 (6H, m), 1.89 (3H, s), 2.01 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.06 (3H, s),

20 2.85-2.95 (1H, m), 3.3-3.7 (4H, m), 3.8-3.9 (1H, m), 4.14 (1H, dd,  $J=12.6\text{Hz}$ , 2.3Hz), 4.3 (1H, dd,  $J=12.6\text{Hz}$ , 4.1Hz), 5.15-5.3 (3H, m), 5.5-5.6 (1H, m), 6.5-6.6 (2H, m), 6.85-6.95 (2H, m)

#### 参考例 5

3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-4-[(4-ベンジルオキシ-2-メチルフェニル)メチル]-5-イソプロピル-1H-ピラゾール

4-[(4-アミノフェニル)メチル]-1, 2-ジヒドロ-5-イソプロピル-3H-ピラゾール-3-オンの代わりに4-[(4-ベンジルオキシ-

2-メチルフェニル)メチル]-1,2-ジヒドロ-5-イソプロピル-3H-  
 -ピラゾール-3-オンを用いて実施例1と同様の方法で標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.05-1.2 (6H, m), 1.78 (3H, s), 1.99 (3H, s), 2.02 (3H, s), 2.06 (3H, s),  
 5 2.27 (3H, s), 2.75-2.9 (1H, m), 3.45-3.65 (2H, m), 3.8-3.9 (1H, m), 4.05-4.2  
 (1H, m), 4.25-4.35 (1H, m), 5.01 (2H, s), 5.1-5.3 (3H, m), 5.55 (1H, d,  
 $J=7.9\text{Hz}$ ), 6.6-6.7 (1H, m), 6.75-6.85 (2H, m), 7.2-7.45 (5H, m)

#### 実施例2

3-(2, 2', 3, 3', 4, 6, 6'-ヘプター-O-アセチル- $\beta$ -D-  
 10 マルトシルオキシ)-4-[(4-アミノフェニル)メチル]-5-イソプロ  
ピル-1H-ピラゾール

アセトプロモ- $\alpha$ -D-グルコースの代わりに2, 2', 3, 3', 4, 6,  
 6'-ヘプター-O-アセチル- $\alpha$ -D-マルトシルプロミドを用いて実施例1  
 と同様の方法で標記化合物を得た。

15  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.1-1.2 (6H, m), 1.9 (3H, s), 1.999 (3H, s), 2.004 (3H, s), 2.02 (3H, s),  
 2.05 (3H, s), 2.09 (3H, s), 2.1 (3H, s), 2.85-2.95 (1H, m), 3.45-3.6 (4H,  
 m), 3.8-3.9 (1H, m), 3.9-4.0 (1H, m), 4.0-4.15 (2H, m), 4.2-4.3 (2H, m),  
 4.45 (1H, dd,  $J=12.1\text{Hz}$ ,  $2.8\text{Hz}$ ), 4.86 (1H, dd,  $J=10.5\text{Hz}$ ,  $4.0\text{Hz}$ ), 5.0-5.1  
 20 (2H, m), 5.25-5.45 (3H, m), 5.6 (1H, d,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 6.5-6.6 (2H, m), 6.85-6.95  
 (2H, m)

#### 参考例6

4-[(4-ベンジルオキシフェニル)メチル]-5-メチル-3-(2, 3,  
 4, 6-テトラ-O-ピパロイル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-1H  
 25 -ピラゾール

4-[(4-アミノフェニル)メチル]-1,2-ジヒドロ-5-イソプロ  
 ピル-3H-ピラゾール-3-オンの代わりに4-[(4-ベンジルオキシフ  
 ェニル)メチル]-1,2-ジヒドロ-5-メチル-3H-ピラゾール-3-

オンを用い、アセトブロモ- $\alpha$ -D-グルコースの代わりに2, 3, 4, 6-  
 テトラ-O-ピバロイル- $\alpha$ -D-グルコピラノシルブロミド (Kunz,  
 H.; Harreus, A. Liebigs Ann. Chem. 1982,  
 41-48 Velarde, S.; Urbina, J.; Pena, M. R.  
 5 J. Org. Chem. 1996, 61, 9541-9545) を用いて実施  
 例1と同様の方法で標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.05 (9H, s), 1.12 (9H, s), 1.15 (9H, s), 1.18 (9H, s), 2.06 (3H, s), 3.55  
 (2H, s), 3.8-3.9 (1H, m), 4.05-4.25 (2H, m), 5.01 (2H, s), 5.2-5.45 (3H,  
 10 m), 5.67 (1H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 6.8-6.9 (2H, m), 7.0-7.1 (2H, m), 7.25-7.45 (5H,  
 m)

#### 参考例7

4-[(4-ベンジルオキシフェニル)メチル]-1-イソプロピル-5-メ  
チル-3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-ピバロイル- $\beta$ -D-グルコピラ  
 15 ノシルオキシ)-1H-ピラゾール

4-[(4-ベンジルオキシフェニル)メチル]-5-メチル-3-(2,  
 3, 4, 6-テトラ-O-ピバロイル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-  
 1H-ピラゾール (0.44 g) および炭酸セシウム (1.81 g) のN, N-  
 ジメチルホルムアミド (5 mL) 懸濁液にヨウ化イソプロピル (0.75 g)  
 20 を加え、60℃で1時間攪拌した。反応混合物を水中に注ぎ、酢酸エチルで抽  
 出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、  
 溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶  
 媒: n-ヘキサン/酢酸エチル=4/1) で精製して標記化合物 (0.29 g)  
 を得た。

25  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.04 (9H, s), 1.13 (9H, s), 1.15 (9H, s), 1.18 (9H, s), 1.3-1.4 (6H, m),  
 2.03 (3H, s), 3.51 (1H, d,  $J=15.9\text{Hz}$ ), 3.55 (1H, d,  $J=15.9\text{Hz}$ ), 3.8-3.9 (1H,  
 m), 4.05-4.3 (3H, m), 5.01 (2H, s), 5.15-5.3 (2H, m), 5.35-5.45 (1H, m),

5.7-5.8 (1H, m), 6.8-6.9 (2H, m), 7.0-7.1 (2H, m), 7.25-7.45 (5H, m)

### 実施例 3

3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-5-イソプロピル-4-[(4-ウレイドフェニル)メチル]-1H-ピラゾール

- 3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-4-[(4-アミノフェニル)メチル]-5-イソプロピル-1H-ピラゾール (0.1 g) およびピリジン (16 mg) の塩化メチレン (2 mL) 溶液にクロロギ酸 4-ニトロフェニル (38 mg) を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物にアンモニア (2 mol/L メタノール溶液, 0.89 mL) を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物を水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水 (2回)、0.5 mol/L 塩酸および水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル=1/3~1/5~塩化メチレン/メタノール=10/1) で精製して標記化合物 (78 mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

- 1.15-1.25 (6H, m), 1.9 (3H, s), 2.0 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.05 (3H, s), 2.85-3.0 (1H, m), 3.62 (1H, d, J=16.0Hz), 3.66 (1H, d, J=16.0Hz), 3.8-3.9 (1H, m), 4.12 (1H, dd, J=12.3Hz, 2.2Hz), 4.28 (1H, dd, J=12.3Hz, 4.1Hz), 4.67 (2H, brs), 5.15-5.3 (3H, m), 5.61 (1H, d, J=8.0Hz), 6.27 (1H, brs), 7.05-7.2 (4H, m)

### 実施例 4

- 3-(2, 2', 3, 3', 4, 6, 6'-ヘプタ-O-アセチル-β-D-マルトシルオキシ)-5-イソプロピル-4-[(4-ウレイドフェニル)メチル]-1H-ピラゾール

3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-4-[(4-アミノフェニル)メチル]-5-イソプロピル-1H

ーピラゾールの代わりに3-(2, 2', 3, 3', 4, 6, 6'-ヘプター  
 O-アセチル-β-D-マルトシルオキシ)-4-[(4-アミノフェニル)  
 メチル]-5-イソプロピル-1H-ピラゾールを用いて実施例3と同様の方  
 法で標記化合物を得た。

5 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

1.15-1.25 (6H, m), 1.92 (3H, s), 2.0 (6H, s), 2.02 (3H, s), 2.05 (6H, s),  
 2.1 (3H, s), 2.85-3.0 (1H, m), 3.63 (2H, s), 3.75-3.85 (1H, m), 3.9-4.0  
 (1H, m), 4.0-4.15 (2H, m), 4.15-4.25 (2H, m), 4.42 (1H, dd, J=12.0Hz, 2.7Hz),  
 4.65 (2H, brs), 4.85 (1H, dd, J=10.6Hz, 3.9Hz), 5.0-5.1 (2H, m), 5.2-5.3  
 10 (1H, m), 5.3-5.45 (2H, m), 5.62 (1H, d, J=7.4Hz), 6.31 (1H, brs), 7.05-7.2  
 (4H, m)

実施例5

4-[(4-アミノフェニル)メチル]-3-(β-D-グルコピラノシルオ  
 キシ)-5-イソプロピル-1H-ピラゾール

15 3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシル  
 オキシ)-4-[(4-アミノフェニル)メチル]-5-イソプロピル-1H  
 -ピラゾール(80mg)のメタノール(3mL)溶液にナトリウムメトキシ  
 ド(28%メタノール溶液、0.028mL)を加え、室温で一晩攪拌した。  
 反応混合物を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶  
 20 出溶媒:塩化メチレン/メタノール=6/1)で精製して標記化合物(54m  
 g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

1.05-1.15 (6H, m), 2.8-2.95 (1H, m), 3.25-3.45 (4H, m), 3.55-3.75 (3H, m),  
 3.75-3.9 (1H, m), 5.0-5.1 (1H, m), 6.55-6.7 (2H, m), 6.85-7.0 (2H, m)

25 実施例6

3-(β-D-グルコピラノシルオキシ)-5-イソプロピル-4-[(4-  
 ウレイドフェニル)メチル]-1H-ピラゾール

3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシル

オキシ) - 5 - イソプロピル - 4 - [ ( 4 - ウレイドフェニル ) メチル ] - 1  
 H - ピラゾール ( 0 . 3 6 g ) のメタノール ( 6 mL ) 溶液にナトリウムメト  
 キシド ( 2 8 % メタノール溶液、 0 . 1 1 mL ) を加え、室温で 1 時間攪拌し  
 た。反応混合物に酢酸 ( 0 . 0 5 5 mL ) を加え、減圧下濃縮した。残渣を O  
 5 D S 固相抽出法 ( 洗浄溶媒 : 蒸留水、溶出溶媒 : メタノール ) で精製すること  
 により標記化合物 ( 0 . 2 4 g ) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (  $\text{CD}_3\text{OD}$  )  $\delta$  p p m :

1.1-1.2 (6H, m), 2.85-2.95 (1H, m), 3.25-3.45 (4H, m), 3.6-3.8 (3H, m),  
 3.8-3.9 (1H, m), 5.0-5.15 (1H, m), 7.05-7.15 (2H, m), 7.15-7.25 (2H, m)

#### 10 実施例 7

5 - イソプロピル - 3 - (  $\beta$  - D - マルトシルオキシ ) - 4 - [ ( 4 - ウレイ  
 ドフェニル ) メチル ] - 1 H - ピラゾール

3 - ( 2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - アセチル -  $\beta$  - D - グルコピラノシル  
 オキシ ) - 5 - イソプロピル - 4 - [ ( 4 - ウレイドフェニル ) メチル ] - 1  
 15 H - ピラゾールの代わりに 3 - ( 2 , 2' , 3 , 3' , 4 , 6 , 6' - ヘプタ  
 - O - アセチル -  $\beta$  - D - マルトシルオキシ ) - 5 - イソプロピル - 4 - [ ( 4  
 - ウレイドフェニル ) メチル ] - 1 H - ピラゾールを用いて実施例 6 と同様の  
 方法で標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (  $\text{CD}_3\text{OD}$  )  $\delta$  p p m :

20 1.05-1.2 (6H, m), 2.85-2.95 (1H, m), 3.25-3.9 (14H, m), 5.1 (1H, d, J=7.9Hz),  
 5.17 (1H, d, J=3.8Hz), 7.05-7.15 (2H, m), 7.15-7.25 (2H, m)

#### 実施例 8

3 - (  $\beta$  - D - グルコピラノシルオキシ ) - 4 - [ ( 4 - ヒドロキシ - 2 - メ  
 チルフェニル ) メチル ] - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール

25 3 - ( 2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - アセチル -  $\beta$  - D - グルコピラノシル  
 オキシ ) - 4 - [ ( 4 - ベンジルオキシ - 2 - メチルフェニル ) メチル ] - 5  
 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール ( 5 . 1 7 g ) のメタノール ( 2 0 mL )  
 溶液にナトリウムメトキシド ( 2 8 % メタノール溶液、 1 . 4 9 mL ) を加え、

室温で1時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：塩化メチレン／メタノール＝10／1～6／1）で精製して4-〔（4-ベンジルオキシ-2-メチルフェニル）メチル]-3-（β-D-グルコピラノシルオキシ）-5-イソプロピル-1H-ピラゾール（2.59 g）を得た。これをメタノール（20 mL）に溶解し、10%パラジウム炭素粉末（518 mg）を加え、水素雰囲気下室温で15時間攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液の溶媒を減圧下留去して標記化合物（1.99 g）を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

10 1.05-1.15 (6H, m), 2.24 (3H, s), 2.75-2.85 (1H, m), 3.25-3.4 (4H, m), 3.55-3.7 (3H, m), 3.75-3.85 (1H, m), 4.95-5.05 (1H, m), 6.47 (1H, dd, J=8.2Hz, 2.5Hz), 6.58 (1H, d, J=2.5Hz), 6.76 (1H, d, J=8.2Hz)

#### 実施例 9

15 3-（β-D-グルコピラノシルオキシ）-4-〔（4-ヒドロキシフェニル）メチル]-1-イソプロピル-5-メチル-1H-ピラゾール

4-〔（4-ベンジルオキシフェニル）メチル]-1-イソプロピル-5-メチル-3-（2, 3, 4, 6-テトラ-O-ピバロイル-β-D-グルコピラノシルオキシ）-1H-ピラゾール（0.29 g）のメタノール（5 mL）溶液にナトリウムメトキシド（28%メタノール溶液、0.066 mL）を加え、60℃で5時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：塩化メチレン／メタノール＝10／1）で精製して4-〔（4-ベンジルオキシフェニル）メチル]-3-（β-D-グルコピラノシルオキシ）-1-イソプロピル-5-メチル-1H-ピラゾール（0.13 g）を得た。これをメタノール（5 mL）に溶解し、10%パラジウム炭素粉末（26 mg）を加え、水素雰囲気下室温で15時間攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液の溶媒を減圧下留去して標記化合物（54 mg）を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

1.35-1.4 (6H, m), 2.08 (3H, s), 3.2-3.45 (4H, m), 3.55-3.75 (3H, m),



3.75-3.85 (1H, m), 4.35-4.5 (1H, m), 4.95-5.05 (1H, m), 6.6-6.7 (2H, m),  
6.95-7.05 (2H, m)

#### 実施例 10

3- (β-D-グルコピラノシルオキシ) -5-イソプロピル-4- ( { 4-  
5 [3- (3-ピリジルメチル) ウレイド] フェニル} メチル) -1H-ピラゾ  
ール

3- (2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシル  
オキシ) -4- [ (4-アミノフェニル) メチル] -5-イソプロピル-1H  
-ピラゾール (0.30 g) の塩化メチレン (6 mL) 溶液にピリジン (51  
10 mg) およびクロロギ酸4-ニトロフェニル (0.12 g) を加え、室温で2  
時間攪拌した。この反応混合物の内の1/3量を分け取り、3-ピコリルアミ  
ン (39 mg) を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮した後、  
残渣をメタノール (2 mL) に溶解し、5 mol/L水酸化ナトリウム水溶液  
(0.5 mL) を加え、室温で1時間攪拌した。不溶物をろ去した後、ろ液を  
15 逆相分取カラムクロマトグラフィー (資生堂社製CAPCELL, PAK U  
G120 ODS, 5 μL, 120 Å, 20×50 mm, 流速30 mL/分リ  
ニアグラジェント, 水/アセトニトリル=90/10~10/90) で精製  
して標記化合物 (7 mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

20 1.05-1.2 (6H, m), 2.8-2.95 (1H, m), 3.25-3.45 (4H, m), 3.6-3.8 (3H, m),  
3.8-3.9 (1H, m), 4.41 (2H, s), 5.0-5.15 (1H, m), 7.05-7.15 (2H, m), 7.2-7.3  
(2H, m), 7.35-7.45 (1H, m), 7.75-7.85 (1H, m), 8.35-8.45 (1H, m), 8.45-8.55  
(1H, m)

#### 実施例 11

25 3- (β-D-グルコピラノシルオキシ) -5-イソプロピル-4- [ (4-  
{ 3- { 2- (2-ピリジル) エチル} ウレイド} フェニル) メチル] -1H  
-ピラゾール

3-ピコリルアミンの代わりに2- (2-アミノエチル) ピリジンを用いて

実施例 10 と同様の方法で標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm :

1.05-1.2 (6H, m), 2.8-2.95 (1H, m), 2.98 (2H, t,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 3.25-3.45 (4H, m), 3.55 (2H, t,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 3.6-3.8 (3H, m), 3.8-3.9 (1H, m), 5.05-5.15 (1H, m), 7.05-7.1 (2H, m), 7.15-7.2 (2H, m), 7.2-7.3 (1H, m), 7.3-7.35 (1H, m), 7.7-7.8 (1H, m), 8.4-8.5 (1H, m)

実施例 12

4-({4-[3-(6-アミノヘキシル)ウレイド]フェニル}メチル)-  
3-( $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-5-イソプロピル-1H-ピラゾ  
ール

3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-4-[(4-アミノフェニル)メチル]-5-イソプロピル-1H-ピラゾール (1 g) の塩化メチレン (10 mL) 溶液にピリジン (0.17 g) およびクロロギ酸 4-ニトロフェニル (0.39 g) を加え、室温で2時間攪拌した。この反応混合物の内の1/10量を分け取り、N-ベンジルオキシカルボニル-1, 6-ジアミノヘキサン塩酸塩 (0.13 g) およびトリエチルアミン (71 mg) を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮した後、残渣をメタノール (1 mL) に溶解し、5 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (0.5 mL) を加え、室温で1時間攪拌した。不溶物をろ去した後、ろ液を逆相分取カラムクロマトグラフィー (資生堂社製 CAPCELL PAK UG120 ODS, 5  $\mu$ L, 120 Å, 20×50 mm, 流速 30 mL/分) にアグラジェント、水/アセトニトリル=90/10~10/90) で精製して、4-[(4-{3-[6-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)ヘキシル]ウレイド]フェニル}メチル)-3-( $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-5-イソプロピル-1H-ピラゾール (18 mg) を得た。これをメタノール (1 mL) に溶解し、10%パラジウム炭素粉末 (10 mg) を加え、水素雰囲気下室温で一晩攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液の溶媒を減圧下留去することにより標記化合物 (10 mg) を得た。

$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm :

1.05-1.2 (6H, m), 1.3-1.4 (4H, m), 1.4-1.6 (4H, m), 2.63 (2H, t,  $J=7.1\text{Hz}$ ),  
2.8-2.95 (1H, m), 3.17 (2H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 3.25-3.45 (4H, m), 3.55-3.8 (3H,  
5 m), 3.8-3.9 (1H, m), 5.0-5.15 (1H, m), 7.0-7.15 (2H, m), 7.15-7.25 (2H,

### 実施例 13

4 - ( { 4 - [ 3 - ( 5 - アミノペンチル ) ウレイド ] フェニル } メチル ) -  
3 - (  $\beta$  - D - グルコピラノシルオキシ ) - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾ  
ール

- 10 N-ベンジルオキシカルボニル-1, 6-ジアミノヘキサン塩酸塩の代わりにN-ベンジルオキシカルボニル-1, 5-ジアミノペンタン塩酸塩を用いて実施例 12 と同様の方法で標記化合物を得た。

$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm :

- 1.1-1.2 (6H, m), 1.3-1.45 (2H, m), 1.45-1.6 (4H, m), 2.66 (2H, t,  $J=6.8\text{Hz}$ ),  
15 2.85-2.95 (1H, m), 3.18 (2H, t,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 3.25-3.45 (4H, m), 3.55-3.8 (3H,  
m), 3.8-3.9 (1H, m), 5.0-5.15 (1H, m), 7.0-7.15 (2H, m), 7.15-7.25 (2H,  
m)

### 実施例 14

- 20 4 - { [ 4 - ( 3 - アミノプロピオニルアミノ ) フェニル ] メチル } - 3 - (  $\beta$   
- D - グルコピラノシルオキシ ) - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール

- 3 - ( 2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル -  $\beta$  - D - グルコピラノシル  
オキシ ) - 4 - [ ( 4 - アミノフェニル ) メチル ] - 5 - イソプロピル - 1 H  
- ピラゾール ( 80 mg ) の N, N - ジメチルホルムアミド ( 1.5 mL ) 溶  
液に 3 - ( ベンジルオキシカルボニルアミノ ) プロピオン酸 ( 48 mg ) 、 1  
25 - ヒドロキシベンゾトリアゾール ( 29 mg ) および 1 - エチル - 3 - ( 3 -  
ジメチルアミノプロピル ) カルボジイミド塩酸塩 ( 82 mg ) を加え、室温で  
一晩攪拌した。反応混合物を水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、  
飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸

マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチル）で精製して3-（2, 3, 4, 6-  
 テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ）-4-（{4-〔3-  
 （ベンジルオキシカルボニルアミノ）プロピオニルアミノ〕フェニル}メチ  
 5 ル）-5-イソプロピル-1H-ピラゾール（58mg）を得た。これをメタ  
 ノール（2mL）に溶解し、ナトリウムメトキシド（28%メタノール溶液、  
 0.015mL）を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物に酢酸（0.0  
 13mL）を加え、減圧下濃縮した後、残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出し  
 た。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順次洗浄後、  
 10 無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して4-（{4-〔3-（ベ  
 ンジルオキシカルボニルアミノ）プロピオニルアミノ〕フェニル}メチル）-  
 3-（β-D-グルコピラノシルオキシ）-5-イソプロピル-1H-ピラゾ  
 ール（21mg）を得た。これをメタノール（3mL）に溶解し、10%パラ  
 ジウム炭素粉末（21mg）を加え、水素雰囲気下室温で一晩攪拌した。不溶  
 15 物をろ去し、ろ液の溶媒を減圧下留去することにより標記化合物（12mg）  
 を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm:

1.1-1.2 (6H, m), 2.5-2.6 (2H, m), 2.8-2.95 (1H, m), 3.0-3.1 (2H, m),  
 3.25-3.45 (4H, m), 3.67 (1H, dd,  $J=12.0\text{Hz}$ ,  $5.0\text{Hz}$ ), 3.71 (1H, d,  $J=16.1\text{Hz}$ ),  
 20 3.77 (1H, d,  $J=16.1\text{Hz}$ ), 3.84 (1H, dd,  $J=12.0\text{Hz}$ ,  $1.8\text{Hz}$ ), 5.05-5.15 (1H, m),  
 7.1-7.2 (2H, m), 7.35-7.45 (2H, m)

#### 実施例 15

4-〔{4-（2-アミノアセチルアミノ）フェニル}メチル}-3-（β-D-グルコピラノシルオキシ）-5-イソプロピル-1H-ピラゾール

25 3-（ベンジルオキシカルボニルアミノ）プロピオン酸の代わりに2-ベン  
 ジルオキシカルボニルアミノ酢酸を用いて実施例 14と同様の方法で標記化合  
 物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm:

1.1-1.15 (6H, m), 2.85-2.95 (1H, m), 3.25-3.45 (4H, m), 3.46 (2H, s),  
3.6-3.75 (2H, m), 3.77 (1H, d, J=15.9Hz), 3.8-3.9 (1H, m), 5.05-5.15 (1H,  
m), 7.1-7.2 (2H, m), 7.4-7.5 (2H, m)

#### 実施例 16

5 3-(β-D-グルコピラノシルオキシ)-5-イソプロピル-4-{[4-(メタンスルホニルアミノ)フェニル]メチル}-1H-ピラゾール

3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシル  
オキシ)-4-{(4-アミノフェニル)メチル}-5-イソプロピル-1H  
-ピラゾール (0.18 g) の塩化メチレン (10 mL) 溶液にピリジン (0.  
10 063 mL) およびメタンスルホニルクロリド (0.051 mL) を加え、室  
温で一晩攪拌した。反応混合物を水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層  
を水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をメ  
タノール (2 mL) に溶解し、ナトリウムメトキシド (28%メタノール溶液、  
0.12 mL) を加え、室温で5時間攪拌した。反応混合物に酢酸 (0.07  
15 5 mL) を加え、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 塩化メチ  
レン/メタノール=10/1~5/1) で精製することにより標記化合物 (6  
4 mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

1.1-1.2 (6H, m), 2.85-2.95 (4H, m), 3.25-3.45 (4H, m), 3.6-3.75 (2H, m),  
20 3.78 (1H, d, J=16.2Hz), 3.8-3.9 (1H, m), 5.05-5.1 (1H, m), 7.1-7.15 (2H,  
m), 7.15-7.25 (2H, m)

#### 実施例 17

4-{[4-(アセチルアミノ)フェニル]メチル}-3-(β-D-グルコ  
ピラノシルオキシ)-5-イソプロピル-1H-ピラゾール

25 メタンスルホニルクロリドの代わりに無水酢酸を用いて実施例 16 と同様の  
方法で標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

1.05-1.15 (6H, m), 2.09 (3H, s), 2.85-2.95 (1H, m), 3.25-3.45 (4H, m),

3.6-3.8 (3H, m), 3.8-3.9 (1H, m), 5.0-5.15 (1H, m), 7.1-7.2 (2H, m),  
7.35-7.45 (2H, m)

#### 実施例 18

3- (β-D-グルコピラノシルオキシ) -5-イソプロピル-4- { [4-  
5 (メトキシカルボニルアミノ) フェニル] メチル} -1H-ピラゾール

メタンスルホニルクロリドの代わりにクロロギ酸メチルを用いて実施例 16  
と同様の方法で標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

1.05-1.2 (6H, m), 2.8-2.95 (1H, m), 3.25-3.45 (4H, m), 3.6-3.8 (6H, m),  
10 3.8-3.9 (1H, m), 5.05-5.15 (1H, m), 7.05-7.15 (2H, m), 7.2-7.35 (2H, m)

#### 試験例 1

##### ヒトSGLT1 活性阻害作用確認試験

##### 1) ヒトSGLT1 のクローニングおよび発現ベクターへの組み換え

ヒト小腸由来の総RNA (Ori gene) を、オリゴdTをプライマー  
15 として逆転写し、PCR増幅用cDNAライブラリーを作成した。このcDN  
Aライブラリーを鋳型として、Hedigerらにより報告されたヒトSGL  
T1 (ACCESSION: M24847) の1番から2005番までの塩基  
配列をPCR法により増幅し、pcDNA3.1 (-) (Invitroge  
n) のマルチクローニング部位に挿入した。挿入したDNAの塩基配列は、報  
20 告されていた塩基配列と完全に一致していた。

##### 2) ヒトSGLT1 安定発現株の樹立

ヒトSGLT1 発現ベクターをScaIで消化して直鎖状DNAとした後、  
CHO-K1細胞にリポフェクション法 (Effectene Transf  
ection Reagent: QIAGEN) にて導入した。1mg/mL  
25 G418 (LIFE TECHNOLOGIES) にてネオマイシン耐性細胞株  
を得、後述する方法にてメチル-α-D-グルコピラノシドの取り込み活性を  
測定した。最も強い取り込み活性を示した株を選択してCS1-5-11Dと  
し、以後、200 μg/mLのG418存在下で培養した。

3) メチル- $\alpha$ -D-グルコピラノシド ( $\alpha$ -MG) 取り込み阻害活性の測定

96穴プレートにCS1-5-11Dを $3 \times 10^4$ 個/穴で播種し、2日間培養した後に取り込み実験に供した。取り込み用緩衝液(140mM塩化ナトリウム、2mM塩化カリウム、1mM塩化カルシウム、1mM塩化マグネシウム、

5 10mM2-[4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジニル]エタンスルホン酸、5mMトリス(ヒドロキシメチル)アミノメタンを含む緩衝液pH7.4)には、非放射ラベル体(Sigma)と $^{14}$ Cラベル体(Amersham Pharmacia Biotech)の $\alpha$ -MG混合物を最終濃度が1mMとなるように混和して添加した。試験化合物はジメチルスルホキシドに溶解した後、蒸留水にて適宜希釈して1mM $\alpha$ -MGを含む取り込み用緩衝液に

10 添加し、測定用緩衝液とした。対照群用には試験化合物を含まない測定用緩衝液を、基礎取り込み測定用には塩化ナトリウムに替えて140mMの塩化コリンを含む基礎取り込み測定用緩衝液を調製した。培養したCS1-5-11Dの培地を除去し、前処置用緩衝液( $\alpha$ -MGを含まない基礎取り込み用緩衝液)

15 を1穴あたり180 $\mu$ L加え、37 $^{\circ}$ Cで10分間静置した。同一操作をもう1度繰り返した後、前処置用緩衝液を除去し、測定用緩衝液および基礎取り込み用緩衝液を1穴当たり75 $\mu$ Lずつ加え37 $^{\circ}$ Cで静置した。1時間後に測定用緩衝液を除去し、1穴当たり180 $\mu$ Lの洗浄用緩衝液(10mM非ラベル体 $\alpha$ -MGを含む基礎取り込み用緩衝液)で2回洗浄した。1穴当たり75 $\mu$ L

20 の0.2mol/L水酸化ナトリウムで細胞を溶解し、その液をピコプレート(Packard)に移した。150 $\mu$ Lのマイクロシンチ40(Packard)を加えて混和し、マイクロシンチレーションカウンター トップカウンタ(Packard)にて放射活性を計測した。対照群の取り込みから基礎取り込み量を差し引いた値を100%として、試験化合物の各濃度におけるメチル

25 ル- $\alpha$ -D-グルコピラノシドの取り込み量を算出した。試験化合物がメチル- $\alpha$ -D-グルコピラノシドの取り込みを50%阻害する濃度(IC<sub>50</sub>値)を、ロジットプロットにより算出した。その結果は表1の通りである。

[表 1]

試験化合物	IC <sub>50</sub> 値 (nM)
実施例 6	135
実施例 8	95
実施例 10	88
実施例 16	422
実施例 17	340

## 試験例 2

ラットにおける血糖値上昇抑制作用確認試験

## 5 1) 糖尿病モデルラットの作製

雄性 8 週齢の Wistar 系ラット（日本チャールズリバー）にニコチンアミド（230 mg/kg）を腹腔内投与し、15 分後にエーテル麻酔下でストレプトゾトシン（85 mg/kg）を尾静脈注射した。投与 1 週間後にラットを終夜絶食し、グルコース負荷（2 g/kg）試験を行った。1 時間後の血漿中グルコース濃度が 300 mg/dL 以上を示した動物を選択し、混合炭水化物負荷試験に用いた。

## 2) 混合炭水化物負荷試験

糖尿病モデルラットを終夜絶食後、薬物投与群では 0.5% カルボキシメチルセルロースに溶解した薬物（1 mg/kg）を、対照群には 0.5% カルボキシメチルセルロースのみを経口投与した。薬物投与直後に、2 g/kg の混合炭水化物（澱粉：蔗糖：乳糖＝6：3：1）を経口投与した。採血は、薬物投与直前および薬物投与後経時的に尾動脈より行い、直ちにヘパリン処理した。血液は遠心分離後、血漿を分取してグルコース濃度をグルコースオキシダーゼ法にて定量した。薬物投与直前（0 時間）および薬物投与後 0.5 時間、1 時間における血漿中グルコース濃度は表 2 の通りである。尚、表中の数値は、平均値±標準誤差で表す。



[表 2]

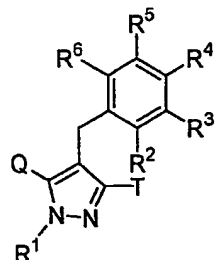
試験化合物	血漿中グルコース濃度 (mg/dL)		
	0 時間	0.5 時間	1 時間
対照群	117 ± 9	354 ± 41	316 ± 40
実施例 6	125 ± 5	198 ± 26	247 ± 48
対照群	110 ± 5	295 ± 19	245 ± 23
実施例 7	92 ± 3	164 ± 11	171 ± 8
対照群	117 ± 3	331 ± 39	287 ± 38
実施例 8	119 ± 9	191 ± 15	213 ± 20
実施例 10	114 ± 4	181 ± 12	196 ± 16

## 産業上の利用可能性

- 5 本発明の前記一般式 (I) で表されるピラゾール誘導体、その薬理学的に許容される塩およびそれらのプロドラッグは、ヒト SGLT1 活性阻害作用を発現し、小腸でのグルコース等の糖質吸収を阻害して血糖値の上昇を抑制することができ、特に、この作用機作に基づきグルコースやガラクトースの吸収を遅延させることにより血糖値の上昇を顕著に抑制し、及び／又は血中ガラクトース値を低下させることができ、例えば、食後高血糖を是正することができる。
- 10 それ故、本発明により、優れた糖尿病、耐糖能異常、空腹時血糖異常、糖尿病性合併症、肥満症などの高血糖症に起因する疾患やガラクトース血症等の血中ガラクトース値の上昇に起因する疾患の予防または治療剤を提供することができる。

## 請求の範囲

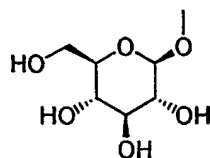
## 1. 一般式



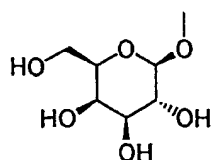
## 5 [式中、

R¹は水素原子、C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>2-6</sub>アルケニル基、ヒドロキシ（C<sub>2-6</sub>アルキル）基、C<sub>3-7</sub>シクロアルキル基、C<sub>3-7</sub>シクロアルキル（C<sub>1-6</sub>アルキル）基、置換基としてハロゲン原子、水酸基、アミノ基、C<sub>1-6</sub>アルキル基およびC<sub>1-6</sub>アルコキシ基から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよいアリール基、または環置換基としてハロゲン原子、水酸基、アミノ基、C<sub>1-6</sub>アルキル基およびC<sub>1-6</sub>アルコキシ基から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよいアリール（C<sub>1-6</sub>アルキル）基であり；

QおよびTはどちらか一方が式



## 15 または式



で表される基であり、他方がC<sub>1-6</sub>アルキル基、ハロ（C<sub>1-6</sub>アルキル）基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ（C<sub>1-6</sub>アルキル）基またはC<sub>3-7</sub>シクロアルキル基であり；

R²は水素原子、ハロゲン原子、水酸基、C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、

$C_{1-6}$ アルキルチオ基、ハロ ( $C_{1-6}$ アルキル) 基、ハロ ( $C_{1-6}$ アルコキシ) 基、 $C_{1-6}$ アルコキシ ( $C_{1-6}$ アルコキシ) 基、 $C_{3-7}$ シクロアルキル ( $C_{2-6}$ アルコキシ) 基、  
 または  $-A-R^A$  [式中のAは単結合、酸素原子、メチレン基、エチレン基、 $-OCH_2-$ または $-CH_2O-$ であり； $R^A$ は $C_{3-7}$ シクロアルキル基、 $C_{2-6}$ ヘテロシ  
 5 クロアルキル基、置換基としてハロゲン原子、水酸基、アミノ基、 $C_{1-6}$ アルキル  
 基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{2-6}$ アルケニルオキシ基、ハロ ( $C_{1-6}$ アルキル) 基、ヒ  
 ドロキシ ( $C_{1-6}$ アルキル) 基、カルボキシ基、 $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル基、シ  
 アノ基およびニトロ基から選択される同種または異種の基を1～3個有してい  
 てもよいアリール基、または置換基としてハロゲン原子および $C_{1-6}$ アルキル基か  
 10 ら選択される基を有していてもよいヘテロアリール基である] であり；

$R^3$ 、 $R^5$ および $R^6$ は同一でも異なってもよく、それぞれ、水素原子、ハロ  
 ゲン原子、 $C_{1-6}$ アルキル基または $C_{1-6}$ アルコキシ基であり；

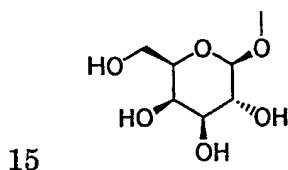
$R^4$ は水素原子、水酸基、ハロゲン原子、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、  
 $C_{1-6}$ アルキルチオ基、ハロ ( $C_{1-6}$ アルキル) 基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、ヒドロキシ  
 15 ( $C_{2-6}$ アルキル) 基、 $C_{3-7}$ シクロアルキル基、 $C_{3-7}$ シクロアルキルオキシ基、( $C_{3-7}$   
 シクロアルキリデン) メチル基、置換基としてハロゲン原子、水酸基、アミノ  
 基、 $C_{1-6}$ アルキル基および $C_{1-6}$ アルコキシ基から選択される同種または異種の基  
 を1～3個有していてもよいアリール基、置換基としてハロゲン原子および $C_{1-6}$   
 アルキル基から選択される基を有していてもよいヘテロアリール基または  $-N$   
 20 ( $Y$ )  $Z$  [式中のYは $-R^B$ であり；Zは $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル基、ホルミ  
 ル基、 $-R^B$ 、 $-COR^C$ 、 $-SO_2R^C$ 、 $-CON(R^D)R^E$ 、 $-CSN(R^D)R^E$ 、  
 $-SO_2NHR^F$ または $-C(=NR^G)N(R^D)R^I$ であり、或いは両者が結合し  
 て隣接する窒素原子と共に、置換基として水酸基、カルバモイル基、 $C_{1-6}$ アルキ  
 ル基、オキソ基、カルバモイル ( $C_{1-6}$ アルキル) 基、ヒドロキシ ( $C_{1-6}$ アルキル)  
 25 基および $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノ ( $C_{1-6}$ アルキル) 基から選択される基を  
 有していてもよい $C_{2-6}$ 環状アミノ基、または置換基として $C_{1-6}$ アルキル基を有し  
 ていてもよい $C_{1-4}$ 芳香族環状アミノ基を形成し； $R^G$ は $C_{2-7}$ アルコキシカルボニ  
 ル基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノ基、アリールスルホニルアミノ基、置換基

- としてハロゲン原子、水酸基、アミノ基、モノまたはジ ( $C_{1-6}$ アルキル) アミノ基、 $C_{2-7}$ アシルアミノ基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノ基、 $C_{1-6}$ アルキル基および $C_{1-6}$ アルコキシ基から選択される同種または異種の基を1~3個有していてもよいアリール基、置換基として水酸基、ハロゲン原子、アミノ基、オキソ基、オキシド基および $C_{1-6}$ アルキル基から選択される基を有していてもよいヘテロアリール基または下記の置換基群 (i) から選択される同種または異種の基を1~5個有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基であり;  $R^A$ 、 $R^B$ 、 $R^C$ および $R^D$ は同一でも異なってもよく、それぞれ、水素原子、置換基としてハロゲン原子、水酸基、アミノ基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノ基、 $C_{1-6}$ アルキル基および $C_{1-6}$ アルコキシ基から選択される同種または異種の基を1~3個有していてもよいアリール基、置換基としてハロゲン原子、アミノ基および $C_{1-6}$ アルキル基から選択される基を有していてもよいヘテロアリール基または下記の置換基群 (i) から選択される同種または異種の基を1~5個有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基であるか、或いは $R^B$ および $R^C$ は、両者が結合して隣接する窒素原子と共に、置換基として水酸基、カルバモイル基、 $C_{1-6}$ アルキル基、オキソ基、カルバモイル ( $C_{1-6}$ アルキル) 基、ヒドロキシ ( $C_{1-6}$ アルキル) 基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノ ( $C_{1-6}$ アルキル) 基および環置換基としてハロゲン原子、水酸基、アミノ基、 $C_{1-6}$ アルキル基および $C_{1-6}$ アルコキシ基から選択される同種または異種の基を1~3個有していてもよいアリール ( $C_{1-6}$ アルキル) 基から選択される基を有していてもよい $C_{2-6}$ 環状アミノ基を形成し;  $R^E$ 、 $R^F$ および $R^G$ は同一でも異なってもよく、それぞれ、水素原子、シアノ基、カルバモイル基、 $C_{2-7}$ アシル基、 $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル基、アリール ( $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル) 基、ニトロ基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基、スルファミド基、カルバミミドイル基または下記の置換基群 (i) から選択される同種または異種の基を1~5個有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基であるか、 $R^E$ および $R^F$ が結合してエチレン基を形成し、或いは $R^E$ および $R^F$ は両者が結合して隣接する窒素原子と共に、置換基として水酸基、カルバモイル基、 $C_{1-6}$ アルキル基、オキソ基、カルバモイル ( $C_{1-6}$ アルキル) 基、ヒドロキシ ( $C_{1-6}$ アルキル) 基および $C_{1-6}$ アルキルスルホニル

アミノ ( $C_{1-6}$ アルキル) 基から選択される基を有していてもよい  $C_{2-6}$ 環状アミノ基を形成する] であり;

- 置換基群 (i) は、水酸基、ハロゲン原子、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{1-6}$ アルキルチオ基、置換基として  $C_{1-6}$ アルキル基、ヒドロキシ ( $C_{1-6}$ アルキル) 基およびアリール ( $C_{1-6}$ アルキル) 基から選択される同種または異種の基でモノ又はジ置換されていてもよいアミノ基、ウレイド基、スルファミド基、モノまたはジ ( $C_{1-6}$ アルキル) ウレイド基、モノまたはジ ( $C_{1-6}$ アルキル) スルファミド基、ホルミルアミノ基、置換基として水酸基、ハロゲン原子、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{1-6}$ アルキルチオ基、アミノ基、およびモノまたはジ ( $C_{1-6}$ アルキル) アミノ基から選択される同種または異種の基を 1 ~ 3 個有していてもよい  $C_{2-7}$ アシルアミノ基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノ基、アリールスルホニルアミノ基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基、アリールスルホニル基、カルボキシ基、 $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル基、アリール ( $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル) 基、アリール ( $C_{2-7}$ アルコキシカルボニルアミノ) 基、 $-CON(R^J)R^K$  [式中の  $R^J$  および  $R^K$  は同一でも異なってもよく、それぞれ、水素原子、または置換基として水酸基、アミノ基、モノまたはジ ( $C_{1-6}$ アルキル) アミノ基、モノまたはジ [ヒドロキシ ( $C_{1-6}$ アルキル)] アミノ基、ウレイド基、モノまたはジ ( $C_{1-6}$ アルキル) ウレイド基、 $C_{2-7}$ アシルアミノ基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノ基およびカルバモイル基から選択される同種または異種の基を 1 ~ 3 個有していてもよい  $C_{1-6}$ アルキル基であるか、或いは両者が結合して隣接する窒素原子と共に、置換基として水酸基、カルバモイル基、 $C_{1-6}$ アルキル基、オキソ基、カルバモイル ( $C_{1-6}$ アルキル) 基、ヒドロキシ ( $C_{1-6}$ アルキル) 基および  $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノ ( $C_{1-6}$ アルキル) 基から選択される基を有していてもよい  $C_{2-6}$ 環状アミノ基を形成する]、環置換基としてハロゲン原子、水酸基、アミノ基、 $C_{1-6}$ アルキル基および  $C_{1-6}$ アルコキシ基から選択される同種または異種の基を 1 ~ 3 個有していてもよいアリール ( $C_{1-6}$ アルコキシ) 基、環置換基としてハロゲン原子、水酸基、アミノ基、 $C_{1-6}$ アルキル基および  $C_{1-6}$ アルコキシ基から選択される同種または異種の基を 1 ~ 3 個有していてもよいアリール ( $C_{1-6}$ アルキルチオ) 基、置換基としてハ

- ロゲン原子、水酸基、アミノ基、 $C_{1-6}$ アルキル基および $C_{1-6}$ アルコキシ基から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよいベンゾイルアミノ基、 $C_{3-7}$ シクロアルキル基、 $C_{2-6}$ ヘテロシクロアルキル基、置換基としてハロゲン原子、水酸基、アミノ基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノ基、 $C_{1-6}$ アルキル基および $C_{1-6}$ アルコキシ基から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよいアリール基、置換基としてハロゲン原子、アミノ基および $C_{1-6}$ アルキル基から選択される基を有していてもよいヘテロアリール基、置換基として水酸基、カルバモイル基、 $C_{1-6}$ アルキル基、オキソ基、カルバモイル( $C_{1-6}$ アルキル)基、ヒドロキシ( $C_{1-6}$ アルキル)基および $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノ( $C_{1-6}$ アルキル)基から選択される基を有していてもよい $C_{2-6}$ 環状アミノ基、および置換基として $C_{1-6}$ アルキル基を有していてもよい $C_{1-4}$ 芳香族環状アミノ基であり；  
但し、 $R^1$ が水素原子またはヒドロキシ( $C_{2-6}$ アルキル)基であり、 $R^2$ が水素原子以外の基であり、かつ $R^3 \sim R^6$ が水素原子である場合は、QおよびTはどちらか一方が式



で表される基である〕で表されるピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグを有効成分として含有するヒトSGLT1活性阻害剤。

2.  $R^4$ が水酸基または $-N(Y)Z$ 〔式中のYは $-R^B$ であり；Zは $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル基、ホルミル基、 $-R^B$ 、 $-COR^C$ 、 $-SO_2R^C$ 、 $-CON(R^D)R^E$ 、 $-CSN(R^D)R^E$ 、 $-SO_2NHR^F$ または $-C(=NR^G)N(R^H)R^I$ であり、或いは両者が結合して隣接する窒素原子と共に、置換基として水酸基、カルバモイル基、 $C_{1-6}$ アルキル基、オキソ基、カルバモイル( $C_{1-6}$ アルキル)基、ヒドロキシ( $C_{1-6}$ アルキル)基および $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノ( $C_{1-6}$ アルキル)基から選択される基を有していてもよい $C_{2-6}$ 環状アミノ基、または置換基

- として $C_{1-6}$ アルキル基を有していてもよい $C_{1-4}$ 芳香族環状アミノ基を形成し； $R^c$ は $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノ基、アリールスルホニルアミノ基、置換基としてハロゲン原子、水酸基、アミノ基、モノまたはジ（ $C_{1-6}$ アルキル）アミノ基、 $C_{2-7}$ アシルアミノ基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノ基、 $C_{1-6}$ アルキル基および $C_{1-6}$ アルコキシ基から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよいアリール基、置換基として水酸基、ハロゲン原子、アミノ基、オキソ基、オキシド基および $C_{1-6}$ アルキル基から選択される基を有していてもよいヘテロアリール基または下記の置換基群（i）から選択される同種または異種の基を1～5個有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基であり； $R^d$ 、 $R^e$ 、 $R^f$ および $R^g$ は同一でも異なってもよく、それぞれ、水素原子、置換基としてハロゲン原子、水酸基、アミノ基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノ基、 $C_{1-6}$ アルキル基および $C_{1-6}$ アルコキシ基から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよいアリール基、置換基としてハロゲン原子、アミノ基および $C_{1-6}$ アルキル基から選択される基を有していてもよいヘテロアリール基または下記の置換基群（i）から選択される同種または異種の基を1～5個有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基であるか、或いは $R^d$ および $R^e$ は、両者が結合して隣接する窒素原子と共に、置換基として水酸基、カルバモイル基、 $C_{1-6}$ アルキル基、オキソ基、カルバモイル（ $C_{1-6}$ アルキル）基、ヒドロキシ（ $C_{1-6}$ アルキル）基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノ（ $C_{1-6}$ アルキル）基および環置換基としてハロゲン原子、水酸基、アミノ基、 $C_{1-6}$ アルキル基および $C_{1-6}$ アルコキシ基から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよいアリール（ $C_{1-6}$ アルキル）基から選択される基を有していてもよい $C_{2-6}$ 環状アミノ基を形成し； $R^h$ 、 $R^i$ および $R^j$ は同一でも異なってもよく、それぞれ、水素原子、シアノ基、カルバモイル基、 $C_{2-7}$ アシル基、 $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル基、アリール（ $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル）基、ニトロ基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基、スルファミド基、カルバミドイル基または下記の置換基群（i）から選択される同種または異種の基を1～5個有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基であるか、 $R^h$ および $R^i$ が結合してエチレン基を形成し、或いは $R^i$ および $R^j$ は両者が結合

して隣接する窒素原子と共に、置換基として水酸基、カルバモイル基、 $C_{1-6}$ アルキル基、オキソ基、カルバモイル ( $C_{1-6}$ アルキル) 基、ヒドロキシ ( $C_{1-6}$ アルキル) 基および  $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノ ( $C_{1-6}$ アルキル) 基から選択される基を有していてもよい  $C_{2-6}$ 環状アミノ基を形成する] であり;

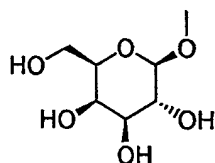
- 5 置換基群 (i) は、水酸基、ハロゲン原子、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{1-6}$ アルキルチオ基、置換基として  $C_{1-6}$ アルキル基、ヒドロキシ ( $C_{1-6}$ アルキル) 基およびアリール ( $C_{1-6}$ アルキル) 基から選択される同種または異種の基でモノ又はジ置換されていてもよいアミノ基、ウレイド基、スルファミド基、モノまたはジ ( $C_{1-6}$ アルキル) ウレイド基、モノまたはジ ( $C_{1-6}$ アルキル) スルファミド基、ホルミル
- 10 ルアミノ基、置換基として水酸基、ハロゲン原子、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{1-6}$ アルキルチオ基、アミノ基、およびモノまたはジ ( $C_{1-6}$ アルキル) アミノ基から選択される同種または異種の基を 1 ~ 3 個有していてもよい  $C_{2-7}$ アシルアミノ基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノ基、アリールスルホニルアミノ基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基、アリールスルホニル基、カルボキシ基、 $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル
- 15 基、アリール ( $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル) 基、アリール ( $C_{2-7}$ アルコキシカルボニルアミノ) 基、 $-CON(R^1)R^2$  [式中の  $R^1$  および  $R^2$  は同一でも異なってもよく、それぞれ、水素原子、または置換基として水酸基、アミノ基、モノまたはジ ( $C_{1-6}$ アルキル) アミノ基、モノまたはジ [ヒドロキシ ( $C_{1-6}$ アルキル) ] アミノ基、ウレイド基、モノまたはジ ( $C_{1-6}$ アルキル) ウレイド基、 $C_{2-7}$ アシルアミノ基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノ基およびカルバモイル基から
- 20 選択される同種または異種の基を 1 ~ 3 個有していてもよい  $C_{1-6}$ アルキル基であるか、或いは両者が結合して隣接する窒素原子と共に、置換基として水酸基、カルバモイル基、 $C_{1-6}$ アルキル基、オキソ基、カルバモイル ( $C_{1-6}$ アルキル) 基、ヒドロキシ ( $C_{1-6}$ アルキル) 基および  $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノ ( $C_{1-6}$ アルキル) 基から選択される基を有していてもよい  $C_{2-6}$ 環状アミノ基を形成する]、
- 25 環置換基としてハロゲン原子、水酸基、アミノ基、 $C_{1-6}$ アルキル基および  $C_{1-6}$ アルコキシ基から選択される同種または異種の基を 1 ~ 3 個有していてもよいアリール ( $C_{1-6}$ アルコキシ) 基、環置換基としてハロゲン原子、水酸基、アミノ



- 基、 $C_{1-6}$ アルキル基および $C_{1-6}$ アルコキシ基から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよいアリール ( $C_{1-6}$ アルキルチオ) 基、置換基としてハロゲン原子、水酸基、アミノ基、 $C_{1-6}$ アルキル基および $C_{1-6}$ アルコキシ基から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよいベンゾイルアミノ基、
- 5  $C_{3-7}$ シクロアルキル基、 $C_{2-6}$ ヘテロシクロアルキル基、置換基としてハロゲン原子、水酸基、アミノ基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノ基、 $C_{1-6}$ アルキル基および $C_{1-6}$ アルコキシ基から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよいアリール基、置換基としてハロゲン原子、アミノ基および $C_{1-6}$ アルキル基から選択される基を有していてもよいヘテロアリール基、置換基として水酸基、
- 10 カルバモイル基、 $C_{1-6}$ アルキル基、オキソ基、カルバモイル ( $C_{1-6}$ アルキル) 基、ヒドロキシ ( $C_{1-6}$ アルキル) 基および $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノ ( $C_{1-6}$ アルキル) 基から選択される基を有していてもよい $C_{2-6}$ 環状アミノ基、および置換基として $C_{1-6}$ アルキル基を有していてもよい $C_{1-4}$ 芳香族環状アミノ基である、請求項1記載のピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれ
- 15 らのプロドラッグを有効成分とするヒトSGLT1活性阻害剤。
3.  $R^4$ が $-NHCON(R^D)R^E$ または $-NHC(=NR^G)N(R^H)R^I$ であり;  $R^D$ および $R^E$ は同一でも異なってもよく、それぞれ、水素原子、置換基としてハロゲン原子、水酸基、アミノ基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノ基、 $C_{1-6}$ アルキル基および $C_{1-6}$ アルコキシ基から選択される同種または異種の基を1
- 20 ～3個有していてもよいアリール基、置換基としてハロゲン原子、アミノ基および $C_{1-6}$ アルキル基から選択される基を有していてもよいヘテロアリール基または下記の置換基群(i)から選択される同種または異種の基を1～5個有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基であるか、或いは両者が結合して隣接する窒素原子と共に、置換基として水酸基、カルバモイル基、 $C_{1-6}$ アルキル基、オキソ基、カルバモイル ( $C_{1-6}$ アルキル) 基、ヒドロキシ ( $C_{1-6}$ アルキル) 基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノ ( $C_{1-6}$ アルキル) 基および環置換基としてハロゲン原子、水酸
- 25 基、アミノ基、 $C_{1-6}$ アルキル基および $C_{1-6}$ アルコキシ基から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよいアリール ( $C_{1-6}$ アルキル) 基から選択さ

- れる基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>環状アミノ基を形成し；R<sup>G</sup>、R<sup>H</sup>およびR<sup>I</sup>は同一でも異なってもよく、それぞれ、水素原子、シアノ基、カルバモイル基、C<sub>2-7</sub>アシル基、C<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル基、アリール（C<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル）基、ニトロ基、C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニル基、スルファミド基、カルバミミ
- 5   ドイル基または下記の置換基群（i）から選択される同種または異種の基を1～5個有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基であるか、R<sup>G</sup>およびR<sup>H</sup>が結合してエチレン基を形成し、或いはR<sup>H</sup>およびR<sup>I</sup>は両者が結合して隣接する窒素原子と共に、置換基として水酸基、カルバモイル基、C<sub>1-6</sub>アルキル基、オキソ基、カルバモイル（C<sub>1-6</sub>アルキル）基、ヒドロキシ（C<sub>1-6</sub>アルキル）基およびC<sub>1-6</sub>アルキルスル
- 10   ホニルアミノ（C<sub>1-6</sub>アルキル）基から選択される基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>環状アミノ基を形成し；
- 置換基群（i）は、水酸基、ハロゲン原子、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、C<sub>1-6</sub>アルキルチオ基、置換基としてC<sub>1-6</sub>アルキル基、ヒドロキシ（C<sub>1-6</sub>アルキル）基およびアリール（C<sub>1-6</sub>アルキル）基から選択される同種または異種の基でモノ又はジ置換さ
- 15   れていてもよいアミノ基、ウレイド基、スルファミド基、モノまたはジ（C<sub>1-6</sub>アルキル）ウレイド基、モノまたはジ（C<sub>1-6</sub>アルキル）スルファミド基、ホルミルアミノ基、置換基として水酸基、ハロゲン原子、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、C<sub>1-6</sub>アルキルチオ基、アミノ基、およびモノまたはジ（C<sub>1-6</sub>アルキル）アミノ基から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよいC<sub>2-7</sub>アシルアミノ基、C
- 20   <sub>1-6</sub>アルキルスルホニルアミノ基、アリールスルホニルアミノ基、C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニル基、アリールスルホニル基、カルボキシ基、C<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル基、アリール（C<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル）基、アリール（C<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニルアミノ）基、-CON（R<sup>J</sup>）R<sup>K</sup>〔式中のR<sup>J</sup>およびR<sup>K</sup>は同一でも異なってもよく、それぞれ、水素原子、または置換基として水酸基、アミノ基、
- 25   モノまたはジ（C<sub>1-6</sub>アルキル）アミノ基、モノまたはジ〔ヒドロキシ（C<sub>1-6</sub>アルキル）〕アミノ基、ウレイド基、モノまたはジ（C<sub>1-6</sub>アルキル）ウレイド基、C<sub>2-7</sub>アシルアミノ基、C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニルアミノ基およびカルバモイル基から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基で

- あるか、或いは両者が結合して隣接する窒素原子と共に、置換基として水酸基、カルバモイル基、 $C_{1-6}$ アルキル基、オキソ基、カルバモイル( $C_{1-6}$ アルキル)基、ヒドロキシ( $C_{1-6}$ アルキル)基および $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノ( $C_{1-6}$ アルキル)基から選択される基を有していてもよい $C_{2-6}$ 環状アミノ基を形成する)、
- 5 環置換基としてハロゲン原子、水酸基、アミノ基、 $C_{1-6}$ アルキル基および $C_{1-6}$ アルコキシ基から選択される同種または異種の基を1~3個有していてもよいアリール( $C_{1-6}$ アルコキシ)基、環置換基としてハロゲン原子、水酸基、アミノ基、 $C_{1-6}$ アルキル基および $C_{1-6}$ アルコキシ基から選択される同種または異種の基を1~3個有していてもよいアリール( $C_{1-6}$ アルキルチオ)基、置換基としてハ
- 10 ロゲン原子、水酸基、アミノ基、 $C_{1-6}$ アルキル基および $C_{1-6}$ アルコキシ基から選択される同種または異種の基を1~3個有していてもよいベンゾイルアミノ基、 $C_{3-7}$ シクロアルキル基、 $C_{2-6}$ ヘテロシクロアルキル基、置換基としてハロゲン原子、水酸基、アミノ基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノ基、 $C_{1-6}$ アルキル基および $C_{1-6}$ アルコキシ基から選択される同種または異種の基を1~3個有していて
- 15 もよいアリール基、置換基としてハロゲン原子、アミノ基および $C_{1-6}$ アルキル基から選択される基を有していてもよいヘテロアリール基、置換基として水酸基、カルバモイル基、 $C_{1-6}$ アルキル基、オキソ基、カルバモイル( $C_{1-6}$ アルキル)基、ヒドロキシ( $C_{1-6}$ アルキル)基および $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノ( $C_{1-6}$ アルキル)基から選択される基を有していてもよい $C_{2-6}$ 環状アミノ基、および置換基
- 20 として $C_{1-6}$ アルキル基を有していてもよい $C_{1-4}$ 芳香族環状アミノ基である、請求項2記載のピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグを有効成分とするヒトSGLT1活性阻害剤。
4.  $R^3$ 、 $R^5$ および $R^6$ が水素原子である、請求項3記載のピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグを有効成分と
- 25 するヒトSGLT1活性阻害剤。
5. QまたはTのどちらか一方が、式



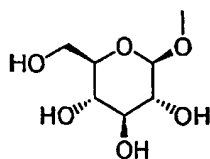
で表される基であり、他方が $C_{1-6}$ アルキル基、ハロ ( $C_{1-6}$ アルキル) 基、 $C_{1-6}$ アルコキシ ( $C_{1-6}$ アルキル) 基または $C_{3-7}$ シクロアルキル基である、請求項 1～4 の何れかに記載のピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或

5 いはそれらのプロドラッグを有効成分とするヒト SGLT 1 活性阻害剤。

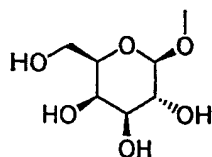
6. 請求項 1～5 の何れかに記載のピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分とするヒト SGLT 1 活性阻害剤。

7. QおよびTはどちらか一方が、4位の水酸基がグルコピラノシル基又はガラクトピラノシル基で置換されているか、6位の水酸基がグルコピラノシル

10 基、ガラクトピラノシル基、 $C_{2-7}$ アシル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ ( $C_{2-7}$ アシル) 基、 $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル ( $C_{2-7}$ アシル) 基、 $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル基、アリール ( $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル) 基または $C_{1-6}$ アルコキシ ( $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル) 基で置換されている、式



15 または式



で表される基である、請求項 1 記載のプロドラッグを有効成分とするヒト SGLT 1 活性阻害剤。

8. 食後高血糖抑制剤である、請求項 1～7 の何れかに記載のヒト SGLT

20 1 活性阻害剤。

9. 高血糖症に起因する疾患の予防又は治療剤である、請求項1～7の何れかに記載のヒトSGLT1活性阻害剤。

10. 高血糖症に起因する疾患が、糖尿病、耐糖能異常、空腹時血糖異常、糖尿病性合併症、肥満症、高インスリン血症、高脂質血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質代謝異常、アテローム性動脈硬化症、高血  
5 圧、うっ血性心不全、浮腫、高尿酸血症および痛風からなる群から選択される疾患である、請求項9記載のヒトSGLT1活性阻害剤。

11. 耐糖能異常者または空腹時血糖異常者の糖尿病への移行阻止剤である、請求項1～7の何れかに記載のヒトSGLT1活性阻害剤。

10 12. 血中ガラクトース値の上昇に起因する疾患の予防又は治療剤である、請求項1～7の何れかに記載のヒトSGLT1活性阻害剤。

13. 血中ガラクトース値の上昇に起因する疾患が、ガラクトース血症である、請求項12記載のヒトSGLT1活性阻害剤。

15 14. 請求項1～7の何れかに記載のピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグを有効量投与することからなる、高血糖症に起因する疾患の予防又は治療方法。

15. 請求項1～7の何れかに記載のピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグを有効量投与することからなる、耐糖能異常者または空腹時血糖異常の糖尿病への移行阻止方法。

20 16. 請求項1～7の何れかに記載のピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグを有効量投与することからなる、血中ガラクトース値の上昇に起因する疾患の予防又は治療方法。

25 17. 高血糖症に起因する疾患の予防又は治療用の医薬組成物を製造するための、請求項1～7の何れかに記載のピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグの使用。

18. 耐糖能異常者または空腹時血糖異常の糖尿病への移行阻止用の医薬組成物を製造するための、請求項1～7の何れかに記載のピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグの使用。

19. 血中ガラクトース値の上昇に起因する疾患の予防又は治療用の医薬組成物を製造するための、請求項1～7の何れかに記載のピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグの使用。

20. 薬物群(B) インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ビグアナイド薬、インスリン分泌促進薬、SGLT2活性阻害薬、インスリン又はインスリン類縁体、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼII阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼIV阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ-1B阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース-6-ホスファターゼ阻害薬、フルクトース-ビスホスファターゼ阻害薬、ピルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、D-カイロイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼ-3阻害薬、グルカゴン様ペプチド-1、グルカゴン様ペプチド1-類縁体、グルカゴン様ペプチド-1アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体、アミリンアゴニスト、アルドース還元酵素阻害薬、終末糖化産物生成阻害薬、プロテインキナーゼC阻害薬、 $\gamma$ -アミノ酪酸受容体アンタゴニスト、ナトリウムチャンネルアンタゴニスト、転写因子NF- $\kappa$ B阻害薬、脂質過酸化酵素阻害薬、N-アセチル化- $\alpha$ -リンクト-アシッド-ジペプチダーゼ阻害薬、インスリン様成長因子-I、血小板由来成長因子、血小板由来成長因子類縁体、上皮増殖因子、神経成長因子、カルニチン誘導体、ウリジン、5-ヒドロキシー-1-メチルヒダントイン、
- EGB-761、ピモクロモル、スロデキシド、Y-128、止瀉薬、瀉下薬、ヒドロキシメチルグルタリルコエンザイムA還元酵素阻害薬、フィブラート系化合物、 $\beta_3$ -アドレナリン受容体アゴニスト、アシルコエンザイムA:コレステロールアシル基転移酵素阻害薬、プロブコール、甲状腺ホルモン受容体アゴニスト、コレステロール吸収阻害薬、リパーゼ阻害薬、ミクロソームトリグリセリドトランスファープロテイン阻害薬、リポキシゲナーゼ阻害薬、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ阻害薬、スクアレン合成酵素阻害薬、低比重リポ蛋白受容体増強薬、ニコチン酸誘導体、胆汁酸吸着薬、ナトリウム共役胆汁酸トランスポーター阻害薬、コレステロールエステル転送タンパク阻害薬、

食欲抑制薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、中性エンドペプチダーゼ阻害薬、アンジオテンシンⅠⅠ受容体拮抗薬、エンドセリン変換酵素阻害薬、エンドセリン受容体アンタゴニスト、利尿薬、カルシウム拮抗薬、血管拡張性降圧薬、交換神経遮断薬、中枢性降圧薬、 $\alpha_2$ -アドレナリン受容体アゴニスト、抗血小板薬、尿酸生成阻害薬、尿酸排泄促進薬および尿アルカリ化薬からなる群より選択される少なくとも1種の薬剤を組合わせてなる、請求項8～13の何れかに記載のヒトSGLT1活性阻害剤。

21. 薬物群(B)インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ビグアナイド薬、インスリン分泌促進薬、SGLT2活性阻害薬、インスリン又はインスリン類縁体、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼⅠⅠ阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼⅠⅤ阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ-1B阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース-6-ホスファターゼ阻害薬、フルクトース-ビスホスファターゼ阻害薬、ビルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、D-カイロイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼ-3阻害薬、グルカゴン様ペプチド-1、グルカゴン様ペプチド1-類縁体、グルカゴン様ペプチド-1アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体、アミリンアゴニスト、アルドース還元酵素阻害薬、終末糖化産物生成阻害薬、プロテインキナーゼC阻害薬、 $\gamma$ -アミノ酪酸受容体アンタゴニスト、ナトリウムチャンネルアンタゴニスト、転写因子NF- $\kappa$ B阻害薬、脂質過酸化酵素阻害薬、N-アセチル化- $\alpha$ -リンクト-アシッド-ジペプチダーゼ阻害薬、インスリン様成長因子-Ⅰ、血小板由来成長因子、血小板由来成長因子類縁体、上皮増殖因子、神経成長因子、カルニチン誘導体、ウリジン、5-ヒドロキシー-1-メチルヒダントイン、EGB-761、ピモクロモル、スロデキシド、Y-128、止瀉薬、瀉下薬、ヒドロキシメチルグルタリルコエンザイムA還元酵素阻害薬、フィブラート系化合物、 $\beta_3$ -アドレナリン受容体アゴニスト、アシルコエンザイムA：コレステロールアシル基転移酵素阻害薬、プロブコール、甲状腺ホルモン受容体アゴニスト、コレステロール吸収阻害薬、リパーゼ阻害薬、ミクロソームトリグリ

- セリドトランスファープロテイン阻害薬、リポキシゲナーゼ阻害薬、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ阻害薬、スクアレン合成酵素阻害薬、低比重リポ蛋白受容体増強薬、ニコチン酸誘導体、胆汁酸吸着薬、ナトリウム共役胆汁酸トランスポーター阻害薬、コレステロールエステル転送タンパク阻害薬、
- 5 食欲抑制薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、中性エンドペプチダーゼ阻害薬、アンジオテンシン I 受容体拮抗薬、エンドセリン変換酵素阻害薬、エンドセリン受容体アンタゴニスト、利尿薬、カルシウム拮抗薬、血管拡張性降圧薬、交換神経遮断薬、中枢性降圧薬、 $\alpha_2$ -アドレナリン受容体アゴニスト、抗血小板薬、尿酸生成阻害薬、尿酸排泄促進薬および尿アルカリ化薬からなる群
- 10 より選択される少なくとも 1 種の薬剤を組合わせてなる、請求項 14~16 の何れかに記載の方法。

22. 薬物群 (B) インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ビグアナイド薬、インスリン分泌促進薬、SGLT2 活性阻害薬、インスリン又はインスリン類縁体、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激
- 15 薬、トリペプチジルペプチダーゼ II 阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼ IV 阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ-1B 阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース-6-ホスファターゼ阻害薬、フルクトース-ビスホスファターゼ阻害薬、ピルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、D-カイロイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼ-3 阻害薬、グル
- 20 カゴン様ペプチド-1、グルカゴン様ペプチド-1 類縁体、グルカゴン様ペプチド-1 アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体、アミリンアゴニスト、アルドース還元酵素阻害薬、終末糖化産物生成阻害薬、プロテインキナーゼ C 阻害薬、 $\gamma$ -アミノ酪酸受容体アンタゴニスト、ナトリウムチャンネルアンタゴニスト、転写因子 NF- $\kappa$ B 阻害薬、脂質過酸化酵素阻害薬、N-アセチル化-
- 25  $\alpha$ -リンクト-アシッド-ジペプチダーゼ阻害薬、インスリン様成長因子-I、血小板由来成長因子、血小板由来成長因子類縁体、上皮増殖因子、神経成長因子、カルニチン誘導体、ウリジン、5-ヒドロキシ-1-メチルヒダントイン、EGB-761、ピモクロモル、スロデキシド、Y-128、止瀉薬、瀉下薬、



- ヒドロキシメチルグルタリルコエンザイムA還元酵素阻害薬、フィブラート系化合物、 $\beta_3$ -アドレナリン受容体アゴニスト、アシルコエンザイムA：コレステロールアシル基転移酵素阻害薬、プロブコール、甲状腺ホルモン受容体アゴニスト、コレステロール吸収阻害薬、リパーゼ阻害薬、ミクロソームトリグリセリドトランスファープロテイン阻害薬、リポキシゲナーゼ阻害薬、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ阻害薬、スクアレン合成酵素阻害薬、低比重リポ蛋白受容体増強薬、ニコチン酸誘導体、胆汁酸吸着薬、ナトリウム共役胆汁酸トランスポーター阻害薬、コレステロールエステル転送タンパク阻害薬、食欲抑制薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、中性エンドペプチダーゼ阻害薬、アンジオテンシン I I 受容体拮抗薬、エンドセリン変換酵素阻害薬、エンドセリン受容体アンタゴニスト、利尿薬、カルシウム拮抗薬、血管拡張性降圧薬、交換神経遮断薬、中枢性降圧薬、 $\alpha_2$ -アドレナリン受容体アゴニスト、抗血小板薬、尿酸生成阻害薬、尿酸排泄促進薬および尿アルカリ化薬からなる群より選択される少なくとも1種の薬剤を組合わせてなる、請求項17～19の何れかに記載の使用。
23. 請求項3記載のピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグ。
24. 請求項4記載のピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグ。
25. 25. 請求項5記載のピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグ。
26. 請求項6記載のピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩。
27. 下記の群から選択される化合物：
- 4-〔(4-アミノフェニル)メチル〕-3-( $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-5-イソプロピル-1H-ピラゾール；
- 3-( $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-5-イソプロピル-4-〔(4-ウレイドフェニル)メチル〕-1H-ピラゾール；
- 5-イソプロピル-3-( $\beta$ -D-マルトシルオキシ)-4-〔(4-ウレイ

ドフェニル) メチル] - 1H-ピラゾール;

3 - ( $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ) - 4 - { (4-ヒドロキシ-2-メチルフェニル) メチル] - 5-イソプロピル-1H-ピラゾール;

3 - ( $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ) - 4 - { (4-ヒドロキシフェニル) メチル] - 1-イソプロピル-5-メチル-1H-ピラゾール;

3 - ( $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ) - 5-イソプロピル-4 - ( { 4 - [ 3 - (3-ピリジルメチル) ウレイド] フェニル} メチル) - 1H-ピラゾール;

3 - ( $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ) - 5-イソプロピル-4 - { (4 - [ 3 - [ 2 - (2-ピリジル) エチル] ウレイド] フェニル) メチル] - 1H-ピラゾール;

4 - ( { 4 - [ 3 - (6-アミノヘキシル) ウレイド] フェニル} メチル) - 3 - ( $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ) - 5-イソプロピル-1H-ピラゾール;

4 - ( { 4 - [ 3 - (5-アミノペンチル) ウレイド] フェニル} メチル) - 3 - ( $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ) - 5-イソプロピル-1H-ピラゾール;

4 - { [ 4 - (3-アミノプロピオニルアミノ) フェニル] メチル} - 3 - ( $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ) - 5-イソプロピル-1H-ピラゾール;

4 - { [ 4 - (2-アミノアセチルアミノ) フェニル] メチル} - 3 - ( $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ) - 5-イソプロピル-1H-ピラゾール;

3 - ( $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ) - 5-イソプロピル-4 - { [ 4 - (メタンスルホニルアミノ) フェニル] メチル} - 1H-ピラゾール;

4 - { [ 4 - (アセチルアミノ) フェニル] メチル} - 3 - ( $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ) - 5-イソプロピル-1H-ピラゾール;

3 - ( $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ) - 5-イソプロピル-4 - { [ 4 - (メトキシカルボニルアミノ) フェニル] メチル} - 1H-ピラゾール;

及びそれらの薬理学的に許容される塩。

28. 請求項23～27の何れかに記載のピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグを有効成分として含有する医薬組成物。

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/JP03/10550

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> A61K31/7056, C07H17/02, A61K31/10, 31/205, 31/37, 31/4166,  
31/7072, 31/737, 38/00, 38/26, 38/27, 38/28, 45/00,  
A61P3/04, 3/06, 3/10, 5/48, 7/10, 9/04, 9/10, 9/12,

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> A61K31/7056, C07H17/02, A61K31/10, 31/205, 31/37, 31/4166,  
31/7072, 31/737, 38/00, 38/26, 38/27, 38/28, 45/00,  
A61P3/04, 3/06, 3/10, 5/48, 7/10, 9/04, 9/10, 9/12,

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
REGISTRY (STN), CAPLUS (STN), CAOLD (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	WO 02/36602 A1 (Ajinomoto Co., Inc.), 10 May, 2002 (10.05.02), & AU 2002010990 A & EP 1338603 A1	1, 6-11, 17, 18, 20, 22, 26 2-4, 23, 24, 27, 28
X	EP 1213196 A1 (KISSEI PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 12 June, 2002 (12.06.02), & WO 01/16147 A1 & BR 2000013667 A & NZ 517439 A & NO 2002000968 A & BG 106451 A & ZA 2002001991 A	1, 6-11, 17, 18, 20, 22
X	WO 02/053573 A1 (KISSEI PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 11 July, 2002 (11.07.02), & EP 1354888 A1 & NO 2003002909 A	1, 6-11, 17, 18, 20, 22

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search  
28 October, 2003 (28.10.03)

Date of mailing of the international search report  
11 November, 2003 (11.11.03)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/10550

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	Jane DYER et al., Sugar analogues as potential inhibitors of the intestinal Na <sup>+</sup> /glucose co-transporter(SGLT1), Biochemical Society Transactions, 1998, Vol.26, No.2, page S180	1-13,17-20, 22-28
P,A	WO 02/098893 A1 (KISSEI PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 12 December, 2002 (12.12.02), (Family: none)	1-13,17-20, 22-28

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP03/10550

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
(International Patent Classification (IPC))

Int.Cl<sup>7</sup> 19/06, 43/00

(According to International Patent Classification (IPC) or to both  
national classification and IPC)

Continuation of B. FIELDS SEARCHED

Minimum Documentation Searched(International Patent Classification (IPC))

Int.Cl<sup>7</sup> 19/06, 43/00

Minimum documentation searched (classification system followed by  
classification symbols)

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/10550

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 14 to 16, 21

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

The inventions as set forth in claims 14 to 16, 21 are relevant to methods for treatment of the human body by therapy.

2. ☐ Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>1</sup> A61K31/7056, C07H17/02, A61K31/10, 31/205, 31/37, 31/4166, 31/7072, 31/737, 38/00, 38/26, 38/27, 38/28, 45/00, A61P3/04, 3/06, 3/10, 5/48, 7/10, 9/04, 9/10, 9/12, 19/06, 43/00

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>1</sup> A61K31/7056, C07H17/02, A61K31/10, 31/205, 31/37, 31/4166, 31/7072, 31/737, 38/00, 38/26, 38/27, 38/28, 45/00, A61P3/04, 3/06, 3/10, 5/48, 7/10, 9/04, 9/10, 9/12, 19/06, 43/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

REGISTRY (STN), CAPLUS (STN), CAOLD (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X  A	WO 02/36602 A1 (味の素株式会社) 2002.05.10 & AU 2002010990 A & EP 1338603 A1	1, 6-11, 17, 18, 20, 22, 26 2-4, 23, 24, 2 7, 28
X	EP 1213196 A1 (KISSEI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 2002.06.12 & WO 01/16147 A1 & BR 2000013667 A & NZ 517439 A & NO 2002000968 A & BG 106451 A & ZA 2002001991 A	1, 6-11, 17, 18, 20, 22

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&amp;」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

28.10.03

国際調査報告の発送日

11.11.03

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

中木 亜希



4P

9282

電話番号 03-3581-1101 内線 3492



C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO 02/053573 A1 (キッセイ薬品工業株式会社) 2002. 07. 11 & EP 1354888 A1 & NO 2003002909 A	1, 6-11, 17, 18, 20, 22
A	Jane DYER, et al., Sugar analogues as potential inhibitors o f the intestinal Na <sup>+</sup> /glucose co-transporter (SGLT1), Biochemi cal Society Transactions, 1998, Vol. 26, No. 2, p. S180	1-13, 17-20, 22-28
PA	WO 02/098893 A1 (キッセイ薬品工業株式会社) 2002. 12. 12 (ファミリーなし)	1-13, 17-20, 22-28

## 第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT 17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 14-16, 21 は、この国際調査機関が調査することを要しない対象に係るものである。つまり、  
請求の範囲 14-16 及び 21 に記載された発明は、治療による人体の処置方法に関するものである。
2. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、従属請求の範囲であって PCT 規則 6.4(a) の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。